

Aus dem Institut für Humangenetik
der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Ortrud Steinlein

**Wandel der Pränataldiagnostik im letzten Jahrzehnt
- eine statistische Auswertung der durchgeführten
pränataldiagnostischen
Untersuchungen der Jahre 2000 bis 2010 am Institut für
Humangenetik des Klinikums der LMU München**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Schneidermeier

aus
Altötting

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Ortrud Steinlein
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Katrin Karl Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Martina Pfob
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	08.10.2015

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Entwicklung und Geschichte der Pränataldiagnostik	4
1.2 Ziele der Pränataldiagnostik.....	6
1.3 Rechtliche Aspekte.....	6

2 Indikationen für eine Pränataldiagnostik

2.1 Erhöhtes allgemeines Risiko.....	9
2.1.1 Altersindikation	9
2.1.2 Auffällige Serumbiochemie	11
2.1.3 Auffällige Ultraschallbefunde	12
2.1.3.1 Sonografische Softmarker.....	12
2.1.3.2 Sonografische Hardmarker.....	18
2.1.4 Ausschluss einer Fruchtschädigung bei teratogenen/mutagenen Risiken.....	20
2.2 Erhöhtes familiäres Risiko.....	22

3 Methoden der Pränataldiagnostik

3.1 Nicht invasive Methoden.....	25
3.1.1 Humangenetische Beratung.....	25
3.1.2 Pränatalsonografie.....	26
3.1.3 Biochemische Parameter.....	27
3.1.4 Risikoevaluationsverfahren	28
3.2 Invasive Methoden.....	29
3.2.1 Chorionzottenbiopsie.....	29
3.2.2 Amniozentese.....	30
3.2.3 Chordozentese.....	32
3.3 Pränatale Schnelltestverfahren.....	32

4	Zytogenetische Diagnosen	
4.1	Trisomie 13.....	34
4.2	Trisomie 18.....	35
4.3	Trisomie 21.....	36
4.4	Triploidie.....	37
4.5	Klinefelter-Syndrom	38
4.6	Ullrich-Turner-Syndrom.....	39
4.7	Strukturelle Chromosomenaberrationen	40
5	Aufgabenstellung und Zielsetzungen dieser Arbeit	43
6	Material und Methoden.....	44
7	Ergebnisse	
7.1	Patientenkollektiv.....	46
7.1.1	Anzahl der Patientinnen pro Jahr	46
7.1.2	Altersstruktur der Patientinnen zum Eingriffszeitpunkt.....	46
7.1.3	Einzugsgebiet der Patientinnen	48
7.1.4	Gestationswoche (SSW) zum Zeitpunkt der Untersuchung	49
7.1.5	Schwangerschaftsarten.....	51
7.1.6	Alter zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft pro Jahr.....	52
7.2	Durchgeführte pränataldiagnostische Untersuchungen.....	53
7.3	Aufgetretene Komplikationen	54
7.4	Indikationen für die durchgeführten pränataldiagnostischen Maßnahmen.....	55
7.4.1	Verteilung der Indikationsgruppen in den einzelnen Jahren.....	57
7.4.2	Kumulative Häufigkeiten der Indikationsgruppen in den Jahren 2000-2005 und 2006-2010.....	57
7.4.3	Häufigkeiten der Indikationen bei den Patientinnen in der Altersgruppe unter 35 Jahren und ab 35 Jahren	58
7.5	Befundauswertung.....	59
7.5.1	Diagnostizierte Chromosomenaberrationen	60
7.5.2	Diagnostizierte genetische Erkrankungen	63
7.5.2.1	Chromosomale Aberrationen.....	63
7.5.2.2	Monogenetische Erkrankungen	63

7.6	Schwangerschaftsverlauf bei positivem Befund in der Pränataldiagnostik..	64
7.7	Entwicklung der FISH-Diagnostik im Laufe der Jahre	66
8	Diskussion	
8.1	Entwicklung der Indikationen zur Durchführung einer Pränataldiagnostik im Verlauf der Jahre.....	67
8.2	Darstellung der Indikationen bezogen auf das Alter der Patientinnen.....	68
8.3	Ausgewählte Sonografiebefunde und deren Zusammenhang mit dem Auftreten chromosomaler Aberrationen.....	69
8.3.1	Erhöhte Nackentransparenz und Trisomie 21.....	69
8.3.2	Hygroma Colli und Ullrich-Turner-Syndrom.....	71
8.3.3	IUGR und Chromosomenanomalien	72
8.3.4	Singuläre Nabelschnurarterie und Chromosomenanomalien	74
8.4	Veränderungen des Patientenkollektivs im Verlauf der Jahre	76
8.5	Aufgetretene Komplikationen in Zusammenhang mit der Durchführung invasiver pränataldiagnostischer Maßnahmen	77
8.6	Vergleich invasiver pränataldiagnostischer Untersuchungen mit neuen nicht-invasiven Methoden	78
9	Zusammenfassung	84
10	Literaturverzeichnis	86
11	Abkürzungsverzeichnis	98
12	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	99
13	Anhang	101
14	Danksagung	105
15	Eidesstattliche Versicherung	106

1 Einleitung

1.1 Entwicklung und Geschichte der Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik hat in den letzten Jahren, da immer mehr werdende Eltern sicher gehen wollen, dass sie ein gesundes Kind bekommen, enorm an Stellenwert gewonnen.

Der Begriff Pränataldiagnostik umfasst verschiedene, sowohl invasive als auch nicht-invasive diagnostische Maßnahmen, die es erlauben, eine Erkrankung oder Schädigung des ungeborenen Kindes frühzeitig zu erkennen und daraus etwaige therapeutische Konsequenzen ziehen zu können. Die pränatale Medizin beinhaltet laut Definition der „European Study Group on Prenatal Diagnosis“ alle diagnostischen Maßnahmen, durch die morphologische, strukturelle, funktionelle, chromosomale und molekulare Störungen vor der Geburt erkannt oder ausgeschlossen werden können [1]. Durch die großen Fortschritte, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten im medizinischen und medizinisch-technischen Bereich gemacht wurden, ist es nun möglich, immer früher und immer genauer Auffälligkeiten des ungeborenen Kindes feststellen zu können.

Bereits im Jahr 1956 gelang es Tijo und Levan, den menschlichen Chromosomensatz darzustellen [2], was als Voraussetzung für eine pränatale Diagnostik zu werten ist. Den Durchbruch schaffte jedoch der britische Geburtshelfer Ian Donald, dem es im Jahr 1958 zum ersten Mal gelang, ein ungeborenes Kind sonografisch darzustellen [3]. Seitdem führte die immer besser werdende Ultraschalltechnik dazu, dass immer kleinere Details wahrgenommen werden können und somit auch Fehlbildungen des Fetus immer exakter diagnostiziert werden können. Die Sonografie zählt im Bereich der pränatalen Diagnostik zu den nicht-invasiven Maßnahmen und soll im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien den normalen Verlauf einer Schwangerschaft überwachen.

Einen weiteren bedeutenden Schritt in der Pränataldiagnostik stellte dann die Einführung einer invasiven Maßnahme, nämlich die Entwicklung der Durchführung einer Fruchtwasserpunktion, dar. Schon 1956 berichteten Fuchs und Riis über die Möglichkeit aus Fruchtwasser fetale Zellen zu isolieren, aus denen man dann das Geschlecht des Fetus bestimmen konnte. Dies erfolgte jedoch nicht über eine Karyotypisierung sondern durch die Bestimmung des Vorhandenseins von Sex-Chromatin in den Zellkernen. Allerdings maßen sie dieser Methode mehr Bedeutung im Bereich der Veterinärmedizin als im Bereich der Humanmedizin zu. [4]

Im Jahre 1960 zeigten schließlich Steele und Breg mit einer verbesserten Technik, dass menschliches Fruchtwasser fetale Zellen enthält, die im Kulturmedium in

ausreichender Menge wachsen, um karyotypisiert werden zu können. Die Fruchtwasserentnahme erfolgte im zweiten Schwangerschaftsdrittel. [5] Schon zwei Jahre später konnte neben der vorgeburtlichen Geschlechtsbestimmung auch erstmals ein definiertes Krankheitsbild, nämlich das Down-Syndrom, durch eine Amniozentese diagnostiziert werden [6].

Weitere diagnostische Optionen eröffneten sich dann, als es möglich wurde, aus Fruchtwasserproben biochemische Marker zu bestimmen, die die Detektion von Fehlbildungen beim Fetus ermöglichen. 1976 wurde der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Alpha-Fetoproteins im Fruchtwasser und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten erkannt [7]. 1979 konnte dann von Chubb et al. gezeigt werden, dass auch eine erhöhte Acetylcholinesterase im Fruchtwasser mit dem Auftreten von Neuralrohrdefekten vergesellschaftet sein kann [8].

Wenn ein Verdacht auf eine Entwicklungsstörung des heranwachsenden Kindes besteht, ist es natürlich das vorrangige Ziel, diese zu einem möglichst frühen Zeitpunkt verifizieren zu können. Daher wurden große Anstrengungen darauf verwendet, Methoden zu entwickeln, die eine baldige Diagnostik zulassen.

Anfang der Achtziger Jahre wurde nun mit der Chorionzottenbiopsie eine Methode eingeführt, die es erlaubte die Pränataldiagnostik schon zu einem deutlich früheren Gestationsalter durchzuführen. Ward et al. gelang es 1983 schon im ersten Trimester (7. – 14. Schwangerschaftswoche (SSW)) erfolgreich Chorionzotten unter Ultraschallkontrolle zu punktieren [9].

Eine Alternative für die Chorionzottenbiopsie wurde dann die frühe Fruchtwaspunktion, die schon in der 11. – 14. SSW durchgeführt werden kann [10]. Aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Komplikationsrate, vor allem was das Auslösen von Fehlgeburten angeht, hat sich diese Methode in der Praxis allerdings nicht durchsetzen können.

Es entwickelten sich nun immer mehr diagnostische Techniken, die am ungeborenen Kind angewendet werden können. Diese reichen von der Punktion fetaler Gefäße und Organe über die Nabelschnurpunktion bis hin zur fetalen MRT, die in den letzten Jahren vor allem zur Abklärung sonografischer Auffälligkeiten zum Einsatz kommt.

Dem Wunsch nach einem sehr schnellen Ausschluss von Chromosomenaberrationen in der Pränataldiagnostik wird in den letzten Jahren durch die Durchführung der Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) an unkultivierten Amnionzellen nachgekommen. Durch diesen sogenannten pränatalen „Schnell-FISH“ ist es nun möglich die Wartezeit bis zu Diagnosestellung deutlich zu senken und der

Schwangeren innerhalb von ein bis zwei Tagen ein erstes Ergebnis mitteilen zu können.

Die neueste Entwicklung stellt der im Spätsommer 2012 in Deutschland eingeführte nicht-invasive pränataldiagnostische Bluttest auf eine fetale Trisomie 13, 18 oder 21 dar. Mittels Next-Generation-Sequencing-Technologien ist dieser Test in der Lage, aus dem mütterlichen Blut eine etwaige fetale Trisomie zuverlässig zu bestätigen oder auszuschließen.

1.2. Ziele der Pränataldiagnostik

Der Stellenwert der pränatalen Diagnostik in der Betreuung der Schwangeren und des ungeborenen Kindes ist enorm. Die Bundesärztekammer formuliert in ihren *Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen* von 1998 verschiedene Ziele, die mit der Durchführung von vorgeburtlichen diagnostischen Maßnahmen einhergehen. Zunächst ist es ein vorrangiges Anliegen Störungen der embryonalen und fetalen Entwicklung festzustellen und das zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, um dadurch eine optimale Betreuung und Therapie der Schwangeren und des ungeborenen Kindes zu ermöglichen. Darüber hinaus sollen durch die Diagnostik Befürchtungen und Ängste der Schwangeren in Bezug auf die Geburt und die Gesundheit des Kindes abgebaut werden. Erweisen sich solche Ängste jedoch als begründet, ist es durch eine frühe Diagnostik möglich, dass sich die Schwangere beizeiten darauf einstellen kann und ihr von professioneller Seite Hilfe bei der Entscheidung über eine Fortsetzung oder einen Abbruch der Schwangerschaft gegeben werden kann. [11]

1.3 Rechtliche Aspekte

Durch die großen Fortschritte in der vorgeburtlichen Diagnostik ist eine exakte Abklärung fetaler Erkrankungen oder Fehlbildungen mit detaillierter Beurteilung der Prognose möglich geworden. Viele genetische Erkrankungen können auch durch molekularbiologische Untersuchungen noch *in utero* diagnostiziert werden. Dennoch darf niemand zur Inanspruchnahme einer pränatalen Diagnostik gedrängt werden. Diese bedarf stets einer Einwilligung der Schwangeren nach ausführlicher Aufklärung, unter anderem über die möglichen Risiken und auch über die Möglichkeit falscher oder nicht erfassbarer Befunde. [11]

Wird im Rahmen der Diagnostik ein positiver Befund erhoben, bedeutet das für die werdenden Eltern den Beginn einer psychisch außerordentlich belastenden Situation

verbunden mit erheblichen ethischen Konflikten. Hier ist es wichtig, dass der Schwangeren von ärztlicher Seite eine ausführliche Beratung angeboten wird. Mit dieser Beratung beschäftigt sich auch die am 1. Januar 2010 in Kraft getretene Änderung des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (SchKG). Ziel dieser Gesetzesänderung ist es, die Aufklärung und Beratung von schwangeren Frauen zu verbessern, bei denen ein auffälliger Befund beim ungeborenen Kind festgestellt wurde oder eine medizinisch-soziale Indikation zum Schwangerschaftsabbruch besteht. Gemäß §2a des SchKG ist es von Nöten sowohl eine interdisziplinäre Beratung als auch eine multiprofessionelle Beratung anzubieten. Diese umfasst neben der ärztlichen Beratung die Kontaktaufnahme zu einer psychosozialen Beratungsstelle sowie zu Selbsthilfegruppen oder Behindertenverbänden. [12]

Am 1. Februar 2010 trat zudem das Gendiagnostikgesetz (GenDG) in Kraft. Dieses beinhaltet spezielle Regelungen für pränatale genetische Untersuchungen einschließlich vorgeburtlicher Risikoabklärung. §15 Abs. 3 GenDG schreibt zum Beispiel eine Beratungspflicht vor der Durchführung einer Pränataldiagnostik und nach Vorliegen des Ergebnisses durch eine entsprechend qualifizierte Person vor. Diese Beratung muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich entsprechende fachspezifische Zusatzqualifikationen erworben haben, durchgeführt werden. [12]

Die Frage einer Beendigung der Schwangerschaft stellt sich allen Eltern, die einen pathologischen fetalen Befund mitgeteilt bekommen. Bei einer pränatal festgestellten Chromosomenanomalie oder Fehlbildung des Kindes greift im Falle einer Interruptio die so genannte „medizinische Indikation“. Gemäß §218a Abs. 2 des Strafgesetzbuches (StGb) bedeutet dies, dass der „Abbruch der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann“ [13]. Im Falle einer medizinischen Indikation gibt es auch keine zeitliche Begrenzung innerhalb derer die Abtreibung vorgenommen werden muss, theoretisch ist dies auch bis zum Zeitpunkt der Geburt möglich. Der behandelnde Arzt ist nach Diagnosestellung verpflichtet, die Schwangere zu beraten und er darf die schriftliche Feststellung der medizinischen Indikation erst nach Ablauf einer Bedenkzeit von drei Tagen nach Diagnosemitteilung herausgeben. Für die schwangere Frau besteht kein

Beratungszwang. Sie muss jedoch schriftlich eine stattgefundene Beratung bestätigen bzw. den Verzicht darauf. [14] Die vorher geltende „embryopathische Indikation“, welche einer Fristenregelung unterlag, wurde 1995 aus dem Strafgesetzbuch gestrichen.

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland insgesamt 102.802 durchgeführte Schwangerschaftsabbrüche an das Statistische Bundesamt gemeldet. Davon wurden 96% nach der Beratungsregelung vorgenommen, 4% erfolgten aufgrund einer kriminologischen oder medizinischen Indikation. Die Zahl der Spätabbrüche, das heißt nach der 12. SSW betrug insgesamt 2800, davon erfolgten 562 nach der vollendeten 22. SSW. [15]

2 Indikationen für Pränataldiagnostik

2.1 Erhöhtes allgemeines Risiko

2.1.2 Altersindikation

Eine der häufigsten Indikationen für die Durchführung einer Pränataldiagnostik ist das erhöhte mütterliche Alter – früher auch als Altersindikation bezeichnet -, da mit erhöhtem mütterlichem Alter auch die Wahrscheinlichkeit einer numerischen Chromosomenaberration stark ansteigt, wie Abbildung 1 im Folgenden zeigt.

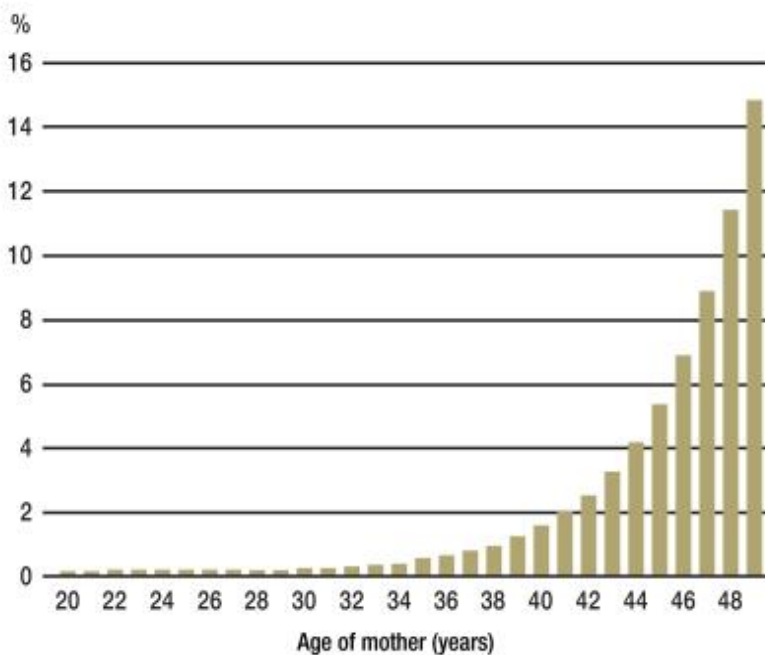


Abb. 1: Hooke E.: Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol 1981;58:282-5, Grafik aus Wieacker P, Steinhard J: The prenatal diagnosis of genetic diseases. Dtsch Arztebl Int 2010; 107 (48):857-62.

Lange Zeit wurde als Altersgrenze für invasive pränatale Diagnostik ein mütterliches Alter von 35 Jahren angenommen. Man folgte der Überlegung, dass das im Eingriff enthaltene Risiko in Form einer Fehlgeburt nicht größer sein sollte, als die Wahrscheinlichkeit einen pathologischen Befund zu erhalten. Im gleichen Maße wie mit der zunehmenden Routinisierung der Untersuchungsmethoden das eingriffsbedingte Risiko abnahm und die Laborkapazitäten zunahmen, sank das mütterliche Indikationsalter. Entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien ist der betreuende Gynäkologe nun verpflichtet über die Möglichkeit einer humangenetischen Untersuchung aufzuklären, falls sich im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge Anhalte für ein genetisch bedingtes Risiko ergeben. Dieses Risiko wird durch ein erhöhtes mütterliches Alter gerechtfertigt. [16]

Unter einem erhöhten mütterlichen Alter werden alle schwangeren Frauen, die zum Zeitpunkt der Entbindung 35 Jahre oder älter sind, verstanden. In den *Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen* der Bundesärztekammer ist das erhöhte Alter der Schwangeren als erste Indikation für eine gezielte, insbesondere invasive pränatale Maßnahme genannt [11].

Ferguson-Smith et al. ermittelten anhand einer großen Fallzahl von europäischen Amniozentese-daten die Häufigkeit des Auftretens von Chromosomenaberrationen im zweiten Drittel der Schwangerschaft. Das Risiko für ein Kind mit Trisomie 21 steigt ab dem 35. Lebensjahr exponentiell an. Als Ursache wird eine gehäufte mütterliche Non-Disjunction in der Meiose diskutiert. Mit den anderen häufigen autosomalen Chromosomenstörungen verhält es sich ähnlich. Bei allen dieser autosomalen Trisomien zeigt sich ein Trend, dass ab einem gewissen mütterlichen Alter dieser vorher beobachtete exponentielle Anstieg stagniert und die Zahlen wieder abfallen. Bei der Trisomie 21 ist dies später der Fall als bei der Trisomie 18 und 13. Gründe hierfür werden in der verminderten körperlichen Fähigkeit älterer Mütter gesehen, die Schwangerschaft mit einem Fetus mit einer chromosomalen Aberration aufrechtzuerhalten.

Auch bei den gonosomalen Aneuploidien kommt es in den meisten Fällen zu einem exponentiellen Anstieg der Inzidenzrate. Dies ist der Fall für das Triple X-Syndrom sowie für das Klinefelter-Syndrom. Beim Turner-Syndrom konnte allerdings eine abnehmende Inzidenz bei älteren Frauen gezeigt werden. Hier wird als Ursache erneut eine erhöhte Abortrate bei Patientinnen mit erhöhtem Alter angenommen. Häufig kommt es dann schon vor der Durchführung einer Amniozentese zur spontanen Fehlgeburt. [17]

In einer anderen Veröffentlichung wurde von Snijders et al. die Prävalenz des Auftretens einer Trisomie 21 anhand der Daten von knapp 58000 Frauen ermittelt, die eine fetale Karyotypisierung durchführen ließen. Die einzige Indikation für diesen Eingriff war ein erhöhtes mütterliches Alter von 35 Jahren oder älter. Insgesamt traten in 57 614 Schwangerschaften 538 Fälle einer Trisomie 21 auf. Zusammenfassend konnte deutlich gezeigt werden, dass das Risiko für eine Trisomie 21 mit zunehmendem mütterlichem Alter ansteigt und mit zunehmendem Gestationsalter abfällt. So ist zum Beispiel die Prävalenz einer Trisomie 21 in den Schwangerschaftswochen 12 und 16 höher als in der 40. Schwangerschaftswoche. Diese Studie liefert somit Schätzwerte für die mit dem jeweiligen mütterlichen Alter und Gestationsalter verbundenen Risiken für ein Kind mit Trisomie 21. Dies ermöglicht es

im Rahmen einer genetischen Beratung den Eltern die Risiken für ein Kind mit Trisomie 21 in den unterschiedlichen Stadien der Schwangerschaft aufzuzeigen. [18]

Tabelle 1: Risiko für eine Trisomie 21 abhängig vom mütterlichen Alter sowie vom Gestationsalter:

Mütterliches Alter (Jahre)	Gestationsalter (Wochen)					
	10	12	14	16	20	40
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/543	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/23	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/17	1/18	1/19	1/23

Tabelle 1: modifiziert nach: Snijders et al: Maternal age- and gestation specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:167-170

2.1.2 Auffällige Serumbiochemie

Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen werden im mütterlichen Serum verschiedene Blutwerte bestimmt, die bei bestimmten Erkrankungen des Fetus abnorm verändert sind. Essentiell für die richtige Interpretation dieser biochemischen Parameter ist die exakte Bestimmung des Gestationsalters.

Einer dieser Parameter ist das Alpha-Fetoprotein (AFP). Bei offenen Neuralrohrdefekten ist eine Korrelation mit erhöhten AFP-Werten im mütterlichen Serum als auch im Fruchtwasser erwiesen. Bei Trisomie 21 finden sich dagegen häufig erniedrigte AFP- Werte im mütterlichen Serum. Normalerweise erfolgt nur eine Screening-Untersuchung des AFP im mütterlichen Serum. Bei erhöhten Werten oder Risikoschwangerschaften, etwa einem vorangegangenen Kind mit einem Neuralrohrdefekt, muss eine weitere Abklärung mittels Ultraschall oder der Bestimmung des AFP aus dem Fruchtwasser erfolgen. [19]

Ein weiterer biochemischer Parameter ist das humane Choriongonadotropin (HCG), ein Peptidhormon, das während der Schwangerschaft in der Plazenta gebildet wird.

Bei Schwangerschaften mit Down-Syndrom ist dieses Hormon etwa doppelt so hoch wie bei regelrechten Chromosomensätzen. Bei anderen chromosomalen Aberrationen, wie etwa der Triploidie mit überzähligem maternalen haploiden Chromosomensatz oder der Trisomie 18 wurden jedoch erniedrigte Konzentrationen des HCG beobachtet. Diese beiden Parameter, sowie ein zusätzlicher, nämlich das unkonjugierte Östriol, werden im Rahmen des sogenannten *Triple-Tests* bestimmt. Dieser wurde durch die Einführung des Ersttrimesterscreenings völlig verdrängt und auch dieses wird wohl, sobald eine Kostenübernahme des nichtinvasiven pränataldiagnostischen Bluttest durch die gesetzlichen Krankenkassen feststeht, weitgehend bedeutungslos werden. Eine detaillierte Erläuterung der biochemischen Parameter folgt dann im Kapitel „Methoden der Pränataldiagnostik“.

2.1.3 Auffällige Ultraschallbefunde

Entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien sind in Deutschland während der Schwangerschaft drei Ultraschallscreening-Untersuchungen vorgesehen, die in der 9.-12., der 19.-22. und der 29.-32. SSW durchgeführt werden sollen [16]. Die Inzidenz von chromosomalen Anomalien beträgt circa 1/200 Lebendgeborene. Die meisten numerischen Chromosomenaberrationen sind mit fetalen Anomalien verbunden, die vor allem zum Zeitpunkt einer pränatalen Sonografie im zweiten Trimenon erfasst werden können [20].

2.1.3.1 Sonografische Softmarker

Mit den wachsenden Fortschritten der Ultraschalltechnik in den letzten Jahren, ist es immer besser möglich geworden, auch sehr subtile Befunde sonografisch darstellen zu können. Der Begriff „Softmarker“ bezeichnet nun Auffälligkeiten, deren Nachweis, insbesondere, wenn sie kombiniert auftreten, statistisch gesehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Chromosomenstörung einhergeht. Sie erhöhen die Detektionsrate im Screening, sind jedoch kein diagnostischer Test sondern nur ein Hinweis auf eine etwaige Pathologie.

Von diesen zahlreichen sonografischen Softmarkern sollen nun einige im Detail erläutert werden.

a) Erhöhte Nackentransparenz

Die Nackentransparenz (NT) beschreibt eine dorsale subkutane Ansammlung von Flüssigkeit auf Höhe der fetalen Halswirbelsäule. Dies ist bis zu einem gewissen Grad physiologisch, jedoch ist diese sonomorphologische Auffälligkeit mit unterschiedlichen Fehlbildungen assoziiert. Ein Drittel der auffälligen Kinder haben eine Chromosomenanomalie, aber auch Herzvitien, Fehlbildungen der Lunge oder des Skeletts, kongenitale Infektionen sowie verschiedene Stoffwechselstörungen werden mit diesem Befund verbunden [21].

Die Erstbeschreibung der erhöhten Nackentransparenz als Softmarker für eine fetale Trisomie 21 erfolgte im Jahre 1985. Als cut-off-Wert für eine auffällige Nackenfalte bei Trisomie 21 wurden in mehreren Studien verschiedene Zahlen angegeben. Gray und Crane, die Autoren einer der wichtigsten Studien, gaben 1994 entsprechend der jeweiligen SSW unterschiedliche Werte an. Für die 14.-18. SSW sahen sie das Optimum bei einem cut-off-Wert von $\geq 5\text{mm}$, für die 19.-24. SSW bei $\geq 6\text{mm}$. Zusammenfassend konnte von den Autoren dieser Studie gezeigt werden, dass die Sensitivität in der 14.-18. SSW bei 42% lag, die falsch positive Rate bei 2,9%. In der 19.-24. SSW hingegen lag die Sensitivität schon bei 83%, die falsch positive Rate bei 3,7%. [22]

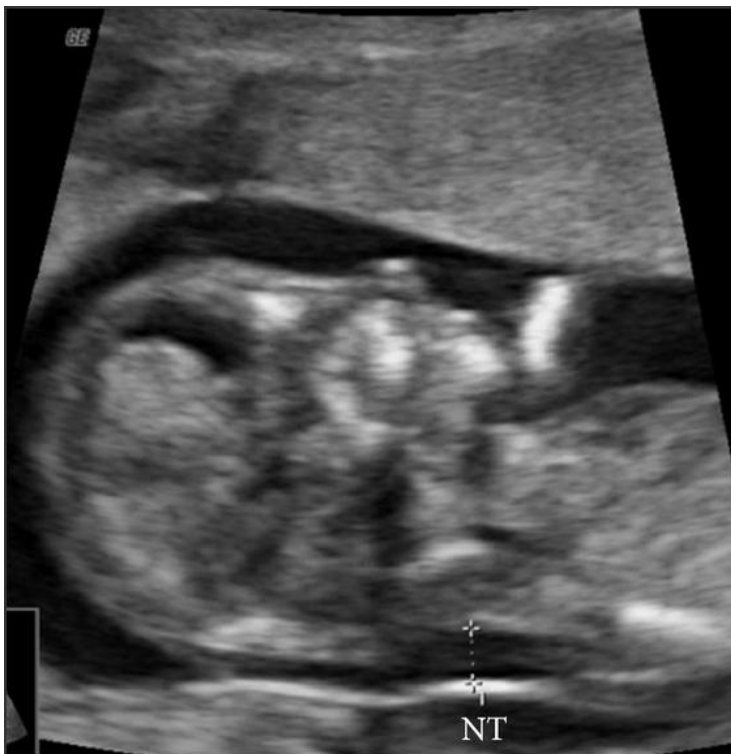


Abb. 2: Ultraschallbild aus der 12 3/7 SSW: zu sehen ist eine erhöhte Nackentransparenz sowie ein abgeflachtes Profil des Feten mit einem fehlendem Nasenbein
Henderson L.B. et al, *First Trimester Diagnosis of Holoprosencephaly secondary to a Ring Chromosome 7*, Case Rep Genet, 2013

b) Dorsonuchales Ödem und Hydrops fetalis

Unter einem dorsonuchalem Ödem versteht man eine ausgeprägte Flüssigkeitsansammlung, die sich über den Großteil des Rückens sowie über den Hinterkopf- und Nackenbereich des Fetus erstreckt. Ein Hydrops fetalis hingegen ist sonografisch durch multiple Ergüsse in fetalen Körperhöhlen gekennzeichnet. Es treten neben Aszites auch Pleura- oder Perikardergüsse sowie ein Hautödem >5mm auf. Die Ursachen für einen Hydrops fetalis können sowohl immunologisch als auch nicht-immunologisch sein.[21]

Bis zur Einführung der Rhesus-Prophylaxe in den 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts, war eine Rhesus-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind die häufigste Ursache für einen Hydrops fetalis. Heutzutage ist ein nicht-immunologischer Hydrops fetalis (NIHF) weitaus häufiger. Ursächlich hierfür sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, die sowohl Herzvitien als auch Rhythmusstörungen beinhalten. Hämatologische Erkrankungen verursachen einen Hydrops aufgrund einer daraus resultierenden Anämie. Der Verlust der Sauerstofftransportkapazität ist dann das Endstadium. Auch angeborenen Stoffwechselstörungen, wie zum Beispiel ein Morbus Gaucher oder verschiedene Mukopolysaccharidosen können einen Hydrops fetalis verursachen. Intrauterine Infektionen wie eine Parvovirus B19 Infektion und natürlich auch chromosomale Aberrationen oder Syndrome führen zu dieser Diagnose im Ultraschall. Daneben gibt es noch einige seltenere Ursachen, beispielsweise ein fetofetales Transfusionssyndrom, fetale Tumoren oder auch ein idiopathisches Auftreten. Der pathophysiologische Mechanismus, der für einen Hydrops fetalis verantwortlich ist, ist noch nicht vollkommen verstanden. Der Fetus ist wohl einer generalisierten Ödembildung ausgesetzt, die von einer erhöhten kapillären Permeabilität sowie von einem lymphatischen Rückfluss, der von einem erhöhten zentralvenösen Druck, wie er bei vielen Herzerkrankungen vorkommt, abhängig ist, begünstigt wird. [23]

c) Polyhydramnion/Oligohydramnion

Das Messen der Fruchtwassermenge gehört zur sonografischen Beurteilung jeder Schwangerschaft. Die durchschnittliche Fruchtwassermenge beträgt ungefähr 630 ml in der 22. SSW, ca. 800 ml in der 33. SSW und ca. 700 ml am errechneten Termin [23]. Zur Messung selbst haben sich verschiedene Methoden etabliert. Eine davon ist die Bestimmung des Amniotic-Fluid-Indexes (AFI). Hierbei wird der Bauch der Schwangeren in vier Quadranten aufgeteilt und die jeweils größten freien Depots senkrecht zum Feten gemessen und dann addiert. Für das Oligohydramnion wird als

Grenzwert ein AFI von 20 – 50 mm angenommen. Ein vorhandenes Oligohydramnion gilt als sonografischer Softmarker vor allem für urogenitale oder renale Fehlbildungen beim Feten. Auch muss an Chromosomenaberrationen oder eine Plazentainsuffizienz gedacht werden. [23]

Im Gegensatz dazu wird für ein Polyhydramnion ein AFI von > 250 mm festgelegt. Eine Assoziation mit strukturellen Defekten beim Feten, insbesondere mit Atresien im Bereich des Gastrointestinaltrakts oder mit Fehlbildungen im Bereich des ZNS, ist häufig zu beobachten. Diese bedingen, dass der Fetus das Fruchtwasser nicht schlucken kann. Allerdings kann in circa einem Viertel der Fälle auch ein maternaler Gestationsdiabetes festgestellt werden oder es kann keine Ursache für die Zunahme der Fruchtwassermenge gefunden werden, es handelt sich also um ein idiopathisches Polyhydramnion. [24]

Bei beiden Formen ist zudem auch immer die Möglichkeit eines fetofetalen Transfusionssyndroms zu bedenken.

Da es sowohl durch ein Zuviel als auch durch ein Zuwenig an Fruchtwasser zu schwerwiegenden Komplikationen in der Schwangerschaft sowie zur Frühgeburtlichkeit bei vorzeitigem Blasensprung kommen kann, sind eine frühzeitige Feststellung und eine damit verbundene Therapieeinleitung von immenser Bedeutung für Mutter und Kind.

d) White Spots und Singuläre Nabelschnurarterie

Unter den so genannten White Spots versteht man sonografische echoreiche Areale in einer oder beiden Herzkammern des Feten. Sie können singulär oder multipel auftreten, jedoch ist ein einzelner Fokus im linken Ventrikel der am häufigsten erhobene Befund. In vielen Studien wurde die Bedeutung dieses „Golfballphänomens“ bisher untersucht und es wird angenommen, dass es mit einem erhöhten Risiko für eine Trisomie 21 beim Feten verbunden ist. Bromley et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass bei 4,7% normaler Feten ein White Spot zu sehen ist, wohingegen die Inzidenz eines solchen Befundes auf 18% bei Feten mit Trisomie 21 ansteigt [25]. Zumeist ist jedoch der Befund eines White Spots auch mit anderen strukturellen Auffälligkeiten im Ultraschall vergesellschaftet und auch das Risiko für eine Chromosomenstörung ist größer, wenn das echoreiche Areal im rechten Ventrikel oder sogar beidseits lokalisiert ist [26].

Die menschliche Nabelschnur ist im Durchschnitt 55 cm lang und stellt eine direkte Verbindung zwischen dem Feten und der Plazenta und somit mit dem mütterlichen

Blutkreislauf her. Sie verfügt über drei Gefäße, über zwei Arteriae umbilicales und eine Vena umbilicalis. Ist nur eine Arteria umbilicalis vorhanden, spricht man von einer singulären Nabelschnurarterie. [21]

Dies kommt bei 0,2 bis 1,1% der Schwangerschaften vor und ist mit einem erhöhten Risiko für fetale chromosomale Aberrationen assoziiert. Das Fehlen einer Arteria umbilicalis wird bei 6,1 bis 11,3% aller Kinder mit Chromosomenanomalien beobachtet, insbesondere bei Kindern mit einer Trisomie 13 oder einer Trisomie 18 [27].

In den meisten Fällen ist eine singuläre Nabelschnurarterie jedoch kein isolierter Ultraschallbefund und noch mit anderen Fehlbildungen oder einer fetalen Wachstumsretardierung kombiniert. Alle Organe können betroffen sein, jedoch sind das kardiovaskuläre, das gastrointestinale und das zentrale Nervensystem am häufigsten betroffen. Der Befund einer singulären Nabelschnurarterie sollte somit stets weitere Untersuchungen nach sich ziehen und dann gegebenenfalls eine Karyotypisierung empfohlen werden [27].

e) Auffälligkeiten im Skelett

Vor allem im zweiten und dritten Ultraschallscreening während der Schwangerschaft ist die Suche nach Hinweiszeichen für äußerlich erkennbare Fehlbildungen bzw. für fetale Strukturdefekte oder Bewegungsanomalien von großer Bedeutung. Sehr viele Anomalien im Bereich des Skelettsystems können durch die Messung der langen Röhrenknochen im Rahmen der Screening-Biometrie entdeckt werden. Insbesondere bei Feten mit Trisomie 21 lassen sich gehäuft typische skeletale Befunde erheben. So haben betroffene Kinder deutlich kürzere Röhrenknochen als ein Kollektiv gesunder Kinder. Lockwood et al. konnten schon 1989 deutlich zeigen, dass Feten mit Trisomie 21 signifikant kürzere Femurknochen haben und auch das Verhältnis zwischen Biparietalem Durchmesser zu Femurlänge zeigte signifikante Unterschiede zu gesunden Schwangerschaften. Dieses Verhältnis nimmt normalerweise mit zunehmendem Schwangerschaftsalter ab, bei Feten mit Down-Syndrom jedoch bleibt es konstant hoch. Sie definierten einen Wert größer als 1,5 über der Standardabweichung als kurzen Femur. Damit konnte in der Studie eine Detektionsrate von 50% bei einer falsch positiven Rate von 6% erreicht werden. [28] Auch hier ist es jedoch wichtig, dass ein kurzer Röhrenknochen allein, keine große Relevanz als Screeningmarker hat. In Kombination mit einer auffälligen Nackenfalte steigt bei einem kurzen Humerus die Detektionsrate zum Beispiel schon auf 75% [29].

Ein weiterer sonografischer Marker, der mit einer Trisomie 21 assoziiert ist, ist ein hypoplastisches Nasenbein. 2001 wurde von Cicero et al. eine Studie veröffentlicht, die 701 Feten in der 11. bis 14. SSW auf die sonografische Darstellbarkeit des Nasenbeins hin untersuchten. Bei 73% der Feten mit Trisomie 21 konnte es nicht dargestellt werden, wohingegen das Darstellen nur bei 0,5% der euploiden Feten nicht möglich war. [30]

Cicero et al. konnten in einer weiteren Studie 2005 zudem zeigen, dass die Kombination von maternalem Serumscreening, Messung der fetalen Nackentransparenz sowie die Darstellbarkeit des fetalen Nasenbeins eine Detektionsrate von 90% für Trisomie 21 aufweist bei einer falsch-positiven Rate von 2,5% [31].

Zudem gibt es noch zahlreiche weitere sonografische Auffälligkeiten, die als Hinweis auf ein überzähliges Chromosom 21 zählen. Dies sind unter anderem eine Mikrozephalie, eine Brachydaktylie insbesondere mit Hypoplasie der Mittelphalanx des kleinen Fingers sowie die Sandalenlücke, also ein abnorm großer Abstand zwischen großer Zehe und zweiter Zehe [23].

f) Sonstige Softmarker

Natürlich gibt es auch in den anderen Organsystemen noch weitere Befunde, die als sonografische Softmarker gelten. Im Gastrointestinaltrakt ist dies unter anderem ein echoreicher Darm, der als Risikomarker für den Befund einer Trisomie 21 gilt aber auch ein Hinweiszeichen für eine intestinale Obstruktion im Rahmen eines Mekoniumileus sein kann [21].

Im Urogenitalsystem kann eine Nierenbeckenerweiterung ebenfalls als Hinweiszeichen für eine Aneuploidie fungieren. Unter einer Pyelektasie versteht man einen hypoechogenen Bereich im Nierenbecken. In einer großen retrospektiven Studie mit 62.103 Patientendaten konnten Carbone et al. 2011 zeigen, dass eine isoliert auftretende Pyelektasie mit einem erhöhten Aneuploidierisiko, insbesondere für eine Trisomie 21, assoziiert ist. Die Odds Ratio hierfür betrug in dieser Studie 1,93 für irgendeine Art der Chromosomenaberration und 2,91 für eine Trisomie 21. [32]

Im Zentralnervensystem gibt es vor allem zwei richtungsweisende sonografische Softmarker. Dies sind Plexus-choroideus-Zysten und eine Erweiterung der Hirnventrikel. Plexuszysten sind gehäuft bei Kindern mit einer Trisomie 18 zu finden. Hier ist jedoch auch immer der Zusammenhang mit etwaigen anderen Fehlbildungen zu sehen. Gupta et al. veröffentlichten 1995 eine Studie aus der hervorgeht, dass eine

alleinige Plexuszyste nur in 1 von 150 Fällen eine Chromosomenveränderung nach sich zog. Dieses Risiko steigerte sich auf 1 zu 3, wenn weitere sonografische Auffälligkeiten vorhanden waren. Im Kollektiv dieser Studie handelte es sich beim Großteil der pathologischen Befunde um eine Trisomie 18 (76%). Die Größe der Zyste und ob es sich um ein uni- oder bilaterales Auftreten handelte, schien jedoch keine Rolle in der Risikoabschätzung zu spielen. [33]

Eine Ventrikelerweiterung kann multiple Ursachen haben. Diese reichen von chromosomalen und genetischen Defekten, Hirnfehlbildungen, Infektionen bis hin zu Fällen, bei denen keine klare Ursache auszumachen ist. Per definitionem spricht man von einer Ventrikelerweiterung, wenn das Atrium des fetalen Seitenventrikels $\geq 10\text{mm}$ misst. Eine milde Ventrikulomegalie als isolierter Befund ist meist harmlos. Beim gleichzeitigen Vorhandensein weiterer Malformationen, steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Aneuploidie stark an. Nicolaides et al. fanden in einer Studie mit 267 Fällen heraus, dass bei einer isolierten Ventrikelerweiterung nur in 3% eine Chromosomenaberration vorlag, wohingegen eine solche bei 36% mit mehreren auffälligen Ultraschallbefunden gegeben war [34].

2.1.3.2 Sonografische Hardmarker

Unter sonografischen Hardmarkern versteht man nun "echte" fetale Fehlbildungen, die auch als Leitsymptome betrachtet werden können. Es handelt sich meist um massive strukturelle Anomalien beim Fetus, die, auch wenn ein euploider Chromosomensatz vorliegt, mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität beim Kind verbunden sind. Der Nachweis solcher Hardmarker sollte stets eine Karyotypisierung nach sich ziehen.

Chromosomenaberrationen sind sehr häufig mit kardialen Vitien assoziiert, die dann auch ursächlich für die teils hohe Mortalität im ersten Lebensjahr sind. Bei einer Trisomie 21 lassen sich häufig Defekte im atrioventrikulärem Septum bzw. im ventrikulärem Septum finden.

Hyett et al. fanden bei 24 von 54 (44%) untersuchten Herzen einen solchen Defekt vor, der mit einer Trisomie 21 vergesellschaftet war. Eine noch höhere Inzidenz von Herzfehlern fand sich bei einer Trisomie 18. Bei allen Fällen konnte ein Vitium nachgewiesen werden, am häufigsten ein Ventrikelseptumdefekt gefolgt von Klappendefekten, ein fast identisches Ergebnis lag bei der Trisomie 13 vor. [35]

Weitere Hardmarker betreffen das Gehirn. Dazu zählen unter anderem die Holosprosencephalie, eine Balkenagenesie oder die Dandy-Walker-Malformation.

Unter der Dandy-Walker-Fehlbildung versteht man eine Hypoplasie oder ein Fehlen des Vermis cerebelli verbunden mit einer zystischen Erweiterung des 4. Ventrikels. Es können fakultativ weitere ZNS-Veränderungen, zum Beispiel eine Balkenagenesie, vorhanden sein. Die Inzidenz beträgt 1:30.000. Die Ursache für diese Malformation ist noch weitgehend unbekannt, jedoch sind verschiedene Chromosomenanomalien damit assoziiert, wovon die meisten die Chromosomen 3, 9, 13 und 18 betreffen, wie Imataka et al. in einem Review 2007 veröffentlichten. [36]

Grinberg et al. identifizierten eine interstitielle Deletion am Chromosom 3q2, die einen heterozygoten Verlust der Kandidatengene ZIC1 und ZIC 4 nach sich zieht, als eine mögliche Ursache für eine solche Fehlbildung [37].

Die Holoprosenzephalie ist bedingt durch eine zerebrale Teilungsstörung des Vorderhirns während der Embryonalentwicklungsperiode. Es folgt eine Verschmelzung des I. bis III. Ventrikels sowie ein Fehlen von intrazerebralen Strukturen verbunden mit weiteren extrakraniellen Anomalien und faszialen Dismorphien. Die Inzidenz bei Lebendgeburten variiert zwischen 1:1600 und 1:26.760, wobei man von einer hohen Rate an Spontanaborten ausgeht. In ca. 55% der Fälle ist eine Holoprosencephalie mit einer Chromosomenanomalie vergesellschaftet, am häufigsten mit einer Trisomie 13. Aber auch eine Trisomie 18 bzw. Deletionen an Chromosom 13 und 18 können ursächlich sein. Die genetische Heterogenität dieser Fehlbildung ist enorm, bisher konnten fünf Holoprosencephalie-Loci (HPE) identifiziert werden. Auch bei Müttern mit einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus in der Frühschwangerschaft kann der teratogene Effekt einer Hyperglykämie ursächlich für eine Holoprosencephalie sein. [38]

Als weitere wichtige sonografische Hardmarker sind darüber hinaus noch die Omphalozele, die Enzephalozele, Fehlbildungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes wie beispielsweise eine Duodenalatresie sowie Zwerchfeldefekte oder eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte zu nennen. Bei Feststellung solcher Befunde muss der Schwangeren in jedem Fall eine angepasste genetische Diagnostik empfohlen werden.

2.1.4 Ausschluss einer Fruchtschädigung bei teratogenen/mutagenen Risiken

Unter *Teratogenität* versteht man physikalische, chemische oder biologische Faktoren, die Fehlbildungen bei einem Organismus hervorrufen können. *Mutagene* hingegen führen zu Veränderungen im Erbgut, können also eine Mutation oder Chromosomenaberrationen begünstigen.

Seit dem Conterganskandal in den 60iger Jahren gefürchtete Teratogene sind verschiedene Pharmaka. Beispiele für potentiell embryo- oder fetotoxische Substanzen sind unter anderem Zytostatika, Aminoglykosid-Antibiotika, Cumarin-Derivate und vor allem Retinoide. Die kritischste Phase für eine solche Schädigung liegt in der Phase der embryonalen Organogenese, die in der 2. bis 8. SSW stattfindet. Die Indikationsstellung für eine Medikamentengabe während der Schwangerschaft sollte daher sehr streng gestellt werden, insbesondere, wenn keine ausreichende Datenlage vorhanden ist.

Ebenso kann eine intrauterine Strahlenexposition Ursache für schwere angeborene Defekte sein. Generell wird ab einer effektiven uterinen Dosis von 0,1 Gray während des ersten Trimesters eine Abruption empfohlen [39]. Allerdings wird eine Strahlenexposition in dieser Höhe bei Routineuntersuchungen nur sehr selten erreicht, so dass Schwangerschaftsabbrüche aufgrund dieser Indikation nur in Einzelfällen gerechtfertigt sind.

Auch der Konsum der Noxe Alkohol kann sich negativ auf die Gesundheit des Kindes auswirken. Das so genannte fetale Alkoholsyndrom (FAS) tritt mit einer geschätzten Prävalenz von rund 8 pro 1000 Lebendgeburten auf. Eine Angabe über eine ungefährliche Schwellendosis für den Fetus bezüglich des Alkoholkonsums der Mutter während der Schwangerschaft kann basierend auf der aktuellen Datenlage nicht gemacht werden. Betroffene Kinder weisen ein niedriges Geburtsgewicht, eine geringe Körperlänge, eine Mikrozephalie sowie typische faciale Auffälligkeiten auf. Dazu zählen typischerweise ein verstrichenes Philtrum, eine schmale Oberlippe sowie eine kurze Lidspalte. Nicht zu unterschätzen sind auch die einhergehenden funktionellen Auffälligkeiten des Zentralnervensystems, die durch neuropsychologische Testverfahren dokumentiert werden können. [40]



Abb. 3: Embryofetales Alkoholsyndrom mit weitem Augenabstand, langem, verstrichenem Philtrum sowie schmalem oberem Lippenrot

Witkowski, Prokop et al., Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen, 7. Auflage, 2003, Springer Verlag

Weiterhin gibt es jedoch auch bestimmte Infektionen, die den Feten stark schädigen können. Dazu zählt die Rötelninfektion, die in der Frühschwangerschaft beim Fetus zum Gregg-Syndrom mit der klassischen Trias Katarakt, Herzfehler und Taubheit führen kann. Eine der häufigsten Infektionen ist jedoch die Cytomegalie-Infektion, die während des ersten Trimenons auch zu massiven Fehlbildungen führen kann. Bei beiden Erregern sollte bei Erstinfektion vor der 12. SSW an eine Abruption gedacht werden. Auch das Varizella-zoster-Virus und Toxoplasma gondii haben potentiell teratogene Eigenschaften. [41]

Die Bundesärztekammer sieht in ihren Richtlinien zur pränatalen Diagnostik eine Exposition der Mutter gegenüber potentiell teratogenen oder mutagenen Agenzien sowie teratogen oder fetotoxisch wirkenden Infektionen der Mutter als ausdrücklichen Grund für eine gezielte pränatale Diagnostik an [11].

2.2 Erhöhtes familiäres Risiko

Eine weitere Indikation für pränatale Untersuchungen, die auch in den Richtlinien der Bundesärztekammer explizit erwähnt wird, sind pränatal diagnostizierbare Erkrankungen in der Familie bzw. schon bekannte Chromosomenaberrationen bei einem Elternteil [11]. Häufig kommen Paare zur genetischen Beratung, bei denen einer oder beide Partner Überträger oder Betroffener einer genetischen Erkrankung ist. Auch Paare, deren Kind bei unauffälliger Familienanamnese an einer genetisch bedingten Erkrankung oder Fehlbildung leidet, sind typische Ratsuchende. Die Erkrankung selbst kann dabei einem monogenen Erbgang unterliegen oder multifaktoriell bedingt sein. Klassisches Beispiel für eine Krankheit, die monogen vererbt wird, ist die Zystische Fibrose, die einem autosomal-rezessivem Erbgang folgt. Ein anderes bekanntes Beispiel für eine monogenetische Erkrankung, die einem X-chromosomalen Erbgang folgt, ist die Muskeldystrophie Duchenne. Da bei diesen Erkrankungen die meisten Genorte der Mutationen schon gut bekannt sind, kann, wenn die Eltern Konduktoren oder Erkrankte sind, beim Fetus gezielt auf das Vorhandensein dieser Erkrankungen getestet werden.

Multifaktorielle Erkrankungen hingegen werden nicht durch ein einzelnes Gen sondern durch die Interaktion mehrerer Gene (polygen) und Umweltfaktoren verursacht. Um das Wiederholungsrisiko einer multifaktoriellen Erkrankung zu bestimmen, benötigt man sogenannte empirische Risikoziffern, die die Erkrankungswahrscheinlichkeit innerhalb einer bestimmten Population angeben. Für die Verwandten ersten Grades eines von einer multifaktoriellen Erkrankung betroffenen Patienten beträgt das Wiederholungsrisiko in etwa der Quadratwurzel aus der Häufigkeit in der Bevölkerung. Ein Beispiel dafür sind die verschiedenen Formen der Neuralrohrdefekte, die sowohl multifaktoriell als auch bei Fehlbildungssyndromen oder Chromosomenstörungen auftreten können. In Deutschland beträgt die Inzidenz 1:1000. So beträgt das Wiederholungsrisiko für Verwandte ersten Grades 4% wenn ein Kind betroffen ist und sogar schon circa 9% wenn zwei Kinder betroffen sind. Ein deutlich höheres Risiko haben Frauen mit Diabetes mellitus oder wenn Valproinsäure zur Behandlung einer Epilepsie eingenommen wurde. [42]

Folgende Tabelle zeigt das empirische Risiko für einen Neuralrohrdefekt in verschiedenen Situationen:

Tabelle 2: Empirisches Risiko für einen Neuralrohrdefekt in verschiedenen Situationen

Situation	Risiko auf 1000 Geburten
Allgemeine Inzidenz	1,4-1,5
Frauen mit Diabetes mellitus	20
Frauen mit Valproatsäureeinnahme im 1. Trimenon	10-20
ein Kind betroffen	15-30
zwei Kinder betroffen	57
ein Elternteil betroffen	11
ein Halbgeschwister betroffen	8
Cousine oder Vetter 1. Grades betroffen	3
ein Kind mit Spina bifida occulta	15-30

Tabelle 2: modifiziert nach Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 316, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Auch angeborene Herzfehler, verschiedene Epilepsieformen, der Diabetes mellitus oder eine geistige Behinderung zählen zu den multifaktoriellen Erkrankungen, für welche sich das Wiederholungsrisiko ebenso aufgrund empirischer Risikoziffern schätzen lässt.

Darüber hinaus können auch Chromosomenaberrationen in Form von balancierten Translokationen oder Inversionen bei einem Elternteil weitervererbt werden. Teils führt das zu habituellen Aborten, so dass nach rezidivierenden Spontanaborten eine Chromosomenanalyse der Eltern indiziert ist.

Bei der Trisomie 21 gibt es neben der freien Trisomie 21, die als Neumutation auftritt, auch vererbte Formen. Dabei handelt es sich um die Translokationstrisomie 21. Hier hat sich ein Chromosom 21 an ein anderes Chromosom angelagert. Häufig ist dies bei Chromosom 14 der Fall. Wenn nun ein Elternteil Träger einer solchen balancierten Translokation ist, beträgt die theoretische Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit der Translokationstrisomie zu bekommen 25%, so dass auch hier die Durchführung einer pränatalen Testung sinnvoll ist. [42]

Folgende Darstellung verdeutlicht den Erbgang.

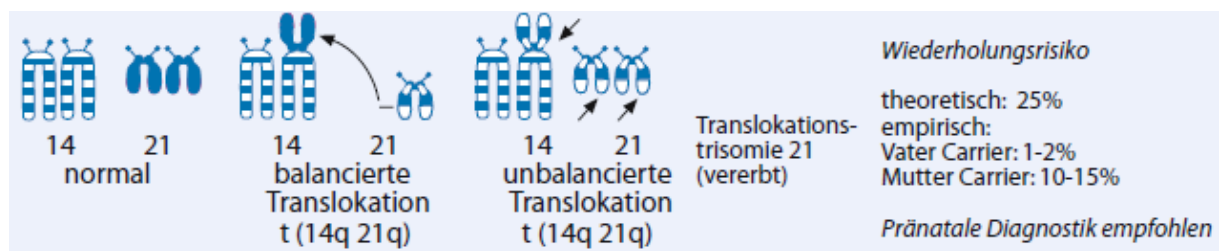


Abb 4: Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 321, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

3 Methoden der Pränataldiagnostik

3.1 Nicht invasive Methoden

3.1.1 Humangenetische Beratung

Die S2 Leitlinie zur genetischen Beratung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik besagt, dass die genetische Beratung den Ratsuchenden helfen soll, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und dadurch eigene, tragfähige Entscheidungen treffen zu können. Die Indikation für eine solche Beratung ist dann gegeben, wenn es sich um Fragestellungen handelt, die mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer genetisch bedingten Krankheit oder Entwicklungsstörung zusammenhängen. Im Rahmen der pränataldiagnostischen Beratung sind typische Indikationen die Information über altersbedingte Risiken bei erhöhtem mütterlichem oder väterlichem Alter, die Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos des geplanten Kindes bei familiären genetischen Erkrankungen oder auch die Ermittlung des Wiederholungsrisikos nach einer bereits stattgefundenen Schwangerschaft mit einem behinderten Kind.

Die Inanspruchnahme einer genetischen Beratung ist stets freiwillig und es müssen die Rahmenbedingungen für eine ärztliche Maßnahme eingehalten werden. Dies sind die u. a. die Aufklärungspflicht, Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Belange. Vorgeschrieben ist eine genetische Beratung nach §15 Abs. 3 des Gendiagnostikgesetzes vor einer pränatalen Diagnostik sowie nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses.

Der Arzt, der das Gespräch durchführt, muss entsprechende Qualifikationen nachweisen können. Es muss sich entweder um einen Facharzt für Humangenetik handeln oder er muss die fachgebundene Qualifikation zur humangenetischen Beratung erworben haben.

Im Rahmen des Beratungsgespräches werden zunächst die persönliche Fragestellung und das Beratungsziel festgelegt. Dann erfolgt eine ausführliche Anamnese, die neben der Eigen- und Familienanamnese auch z. B. Umwelteinflüsse oder Schadstoffexpositionen beinhaltet. Im Bereich der pränatalen Beratung müssen immer auch das klinische Bild, die Entwicklungsperspektiven sowie Therapie- und Präventionsmöglichkeiten für die betroffenen Kinder erläutert werden. Darüber hinaus müssen den Eltern auch die aktuellen Untersuchungsmöglichkeiten und die damit verbundenen Risiken dargelegt werden. Die Ergebnisse des Gespräches müssen dann in einer schriftlichen humangenetischen Stellungnahme niedergelegt werden, in der die Beratungsinhalte allgemeinverständlich aufgeführt sind. [43]

3.1.2 Pränatalsonografie

In den „Mutterschafts-Richtlinien“ vom 30.08.2012 ist festgelegt, dass im Verlauf der Schwangerschaft ein Ultraschall-Screening mittels B-Mode Verfahren durchgeführt werden soll. Dieses besteht aus drei Untersuchungen, deren Ziel es ist, den Verlauf einer normalen Schwangerschaft zu überwachen. Insbesondere soll das genaue Gestationsalter bestimmt werden sowie nach somatischen Entwicklungsstörungen oder auffälligen fetalen Merkmalen gesucht werden. Auch ist es wichtig, möglichst frühzeitig eine Mehrlingsschwangerschaft zu erkennen. Die drei Screeninguntersuchungen sollen

- vor Beginn der 9. bis Ende der 12. SSW
- von Beginn der 19. bis zum Ende der 22. SSW und
- von Beginn der 29. bis zum Ende der 32. SSW

durchgeführt werden. Dabei sind die Inhalte der jeweiligen Untersuchungszeiträume genau festgelegt und können in den Mutterschafts-Richtlinien nachgelesen werden.

[16] Durchgeführt werden die Basisuntersuchungen durch den betreuenden Gynäkologen, der mindestens eine Anerkennung der Stufe I, der Grundausbildung, der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) führen darf. Bei pathologischen oder suspekten Befunden ist die Überweisung an einen Untersucher mit DEGUM Stufe II oder III Anerkennung und entsprechender apparativer Ausstattung indiziert. [19]

Dopplersonografische Untersuchungen im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge, sind speziellen Indikationen vorbehalten. Durchgeführt sollten sie insbesondere bei intrauteriner Wachstumsretardierung, beim Verdacht auf Herzfehler oder andere fetale Fehlbildungen sowie bei Mehrlingsschwangerschaften mit diskordantem Wachstum. Die weiteren Indikationen sind ebenfalls in der Anlage der Mutterschafts-Richtlinien aufgelistet. [16]

Vor kurzem wurden jedoch im Gemeinsamen Bundesausschuss Änderungen der Mutterschafts-Richtlinien beschlossen, nach denen zukünftig für das zweite Schwangerschaftsscreening der Schwangeren zwei Möglichkeiten angeboten werden. Einmal ist das die Sonografie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie, zum anderen die Sonografie mit Biometrie und systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie durch einen besonders qualifizierten Untersucher. Auch die Möglichkeit des kompletten Verzichts auf die Untersuchung besteht. Diese Richtlinien-Version ist aktuell jedoch noch nicht in Kraft getreten. [16]

3.1.3 Biochemische Parameter

Eine weitere etablierte Methode in der Pränataldiagnostik stellt die biochemische Untersuchung des mütterlichen Blutes dar. Im Rahmen des Ersttrimesterscreenings, welches zwischen der 11. und 13. SSW durchgeführt wird, werden das so genannte PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) und das freie β -HCG im mütterlichen Blut zur Abschätzung einer fetalen Aneuploidie bestimmt. Ein weiterer Parameter, der in der Schwangerschaft bestimmt werden kann, ist das α -Fetoprotein. Dabei handelt es sich um ein niedermolekulares Protein, welches in der Leber des Feten produziert wird und durch renale Ausscheidung ins Fruchtwasser und von dort bei guter plazentarer Durchlässigkeit auch ins mütterliche Serum gelangt. Die Konzentrationen im Amnion sowie im mütterlichen Serum sind sehr schwankend und vom Gestationsalter abhängig [41]. In verschiedenen Studien, u. a. von Kaffe et al. konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit Trisomie 21 die Werte des α -Fetoproteins deutlich erniedrigt sind. Für andere autosomale Trisomien konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden [44]. Darüber hinaus kann das α -Fetoprotein auch als Marker für etwaige vorhandene Neuralrohrdefekte dienen. In einer großen Metaanalyse von Wang et al. konnte 2009 gezeigt werden dass mit Hilfe der Bestimmung des α -Fetoproteins im maternalen Serum 75% aller Neuralrohrdefekte im zweiten Schwangerschaftstrimester aufgedeckt werden können, dabei liegt die Sensitivität dieser Methode bei 75,1% und die Spezifität bei 97,7% [45].

Ein weiterer biochemischer Test ist der „Triple-Test“. Dieser soll leitliniengerecht zwischen der 15. und 18. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Man bestimmt drei Werte im mütterlichen Blut, das freie Östriol, das α -Fetoprotein sowie das freie β -HCG. Im Falle des Vorliegens eines Down-Syndroms, sind das Östriol und das AFP erniedrigt, wohingegen das β -HCG erhöht ist [41]. Anhand der gemessenen Konzentrationen, sowie unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters, des Körpergewichts der Schwangeren, der vorangegangenen Schwangerschaften mit einem Kind mit einer Chromosomenaberration und des genauen Gestationsalter, kann eine Durchschnittswahrscheinlichkeit für ein Down-Syndrom beim ungeborenen Kind errechnet werden. Die Entdeckungsrate für eine Trisomie 21 liegt beim Triple-Test um die 60%, die falsch-positive Rate bei 5%. [19] .

Der Triple-Test wurde zuerst im Jahr 1988 beschrieben und wird aktuell immer mehr von anderen Untersuchungen abgelöst, die bei höheren Detektionsraten gleichzeitig weniger falsch-positive Resultate liefern und zudem wesentlich früher in der

Schwangerschaft angewendet werden können. Erweitert man den „Triple-Test“ noch um einen zusätzlichen Wert, das Inhibin-A, spricht man vom Quadruple-Test. [46]

Beide werden jedoch als IGeL-Leistungen nicht von den Krankenkassen übernommen.

Folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht über die Veränderung der Risiken für ein Down-Syndrom abhängig von den verschiedenen Serumbiochemieparametern sowie vom mütterlichen Alter:

Tabelle 3: Risikoscreening für Down-Syndrom nach dem Triple-Test

Marker (MoM)			Mütterliches Alter bei Geburt		
AFP	Östriol	HCG	20	30	40
			1:1530	1:910	1:110
0,5	0,5	2,0	1:160	1:95	1:12
2,0	2,0	0,5	1:50.000	1:43.000	1:5300

Tabelle 3: modifiziert nach: Diedrich et al, Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer Verlag, 2. Auflage, 2007

3.1.4 Risikoevaluationsverfahren

Daneben existieren weitere verschiedene Methoden, wie die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenstörung auf nicht-invasive Art und Weise eingegrenzt werden kann. Es wurden verschiedene Computerprogramme entwickelt, mit deren Hilfe unter anderem das Risiko für eine Trisomie 21 berechnet werden kann. Diese werden unter dem Namen des „Ersttrimester-Screenings“ eingesetzt, welches zwischen der 11. und 13. SSW durchgeführt wird. In die Berechnungen gehen das mütterliche Alter, die sonografisch bestimmte Nackentransparenz und das im maternalen Serum gemessene freie β -HCG und PAPP-A ein. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer falsch-positiven Rate von 5%, 90% der betroffenen Feten identifiziert werden können [47].

3.2 Invasive Methoden

3.2.1 Chorionzottenbiopsie

Die Chorionzottenbiopsie (Synonym: Chorionic Villus Sampling, CVS) ist die Alternative zur Fröhamniozentese und wird im ersten Trimenon, das heißt zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche angeboten. Ein großer Vorteil dieser Methode ist der frühe Diagnosezeitpunkt. Dementsprechend kann ein etwaiger Schwangerschaftsabbruch auch bis zur 12. SSW durchgeführt werden, was eine deutlich geringere psychische Belastung für die Mutter darstellt. [41]

Bei der Chorionzottenbiopsie existieren zwei Möglichkeiten das Untersuchungsmaterial zu gewinnen. Die Zellen können entweder unter sonografischer Kontrolle aus Chorion frondosum oder Plazenta transabdominal punktiert werden oder sie werden transzervikal über einen Katheter aspiriert. Letztere Methode wird allerdings wegen der erhöhten Infektionsgefahr kaum noch angewendet.

Technische Durchführung einer transabdominellen Chorionzottenbiopsie:

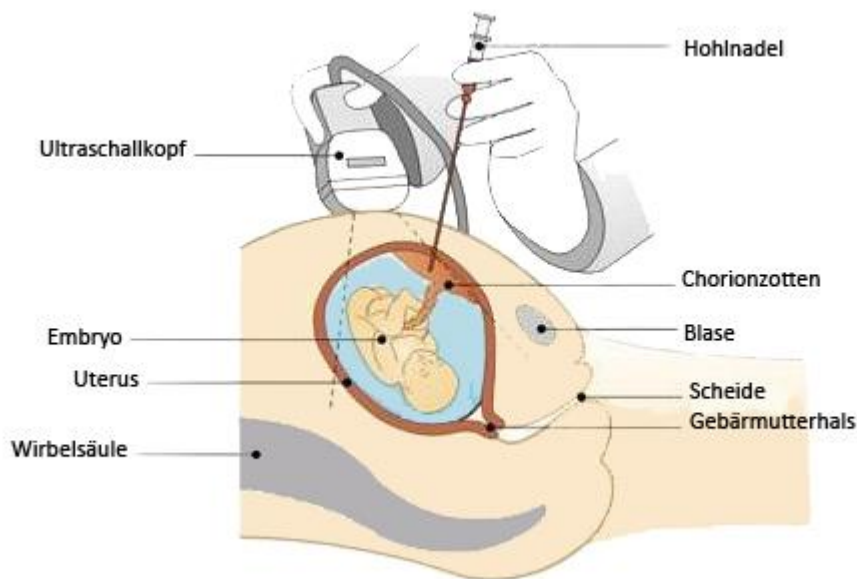


Abb. 5: <http://www.familie.de/baby/artikel/schwangerschaft/gesundheit/artikel/chorionzottenbiopsie/>

Entnommen werden 20-30mg Zotten, die zunächst einer Schnelluntersuchung an unkultivierten Trophoblastenzellen unterzogen werden. Hier können schon innerhalb von 24 Stunden numerische oder grob strukturelle Chromosomenaberrationen diagnostiziert werden, der Endbefund wird dann im Anschluss in einer Langzeitkultur gestellt. Zudem wird das Material auch häufig genaueren molekulargenetischen Untersuchungen zugeführt, die vor allem der Detektion monogener Erkrankungen dienen. [41]

Zwischen den beiden verschiedenen Methoden scheint kein signifikanter Unterschied bezüglich der Abortraten zu existieren [48].

Wird die Chorionzottenbiopsie im zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel aufgrund später festgestellter fetaler Auffälligkeiten im Ultraschall durchgeführt, wird sie als Plazentazentese bezeichnet.

3.2.2 Amniozentese

Eine der am häufigsten durchgeführten pränatalen invasiven Untersuchungen ist zweifellos die Amniozentese. Die klassische (späte) Amniozentese wird zwischen der 15. und 18. SSW durchgeführt. Ein Nachteil dieser Methode ist der sehr späte Untersuchungszeitpunkt, daher wurde auch die so genannte Frühamniozentese entwickelt, die zwischen der 12. und 14. SSW durchgeführt werden kann. Die Technik der Untersuchung ist bei beiden Zeitpunkten identisch. Unter sonografischer Kontrolle wird transabdominal die Amnionhöhle punktiert und ca. 20-25 ml Fruchtwasser entnommen. Die gewonnenen Zellen werden dann einer zyto- oder molekulargenetischen Untersuchung zugeführt. [19]

Daneben wird das Fruchtwasser auch regelhaft auf den AFP- und gegebenenfalls auf den Acetylcholinesterase-Spiegel untersucht zur Detektion eventuell vorhandener Neuralrohrdefekte. Des Weiteren kann auch das Bilirubin aus dem Fruchtwasser bestimmt werden, für den Fall, dass eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Mutter und Kind vorliegt. Auch ein Erregernachweis bei bestimmten Infektionen kann über das Fruchtwasser erfolgen. [41]

Ein Problem der Frühamniozentese ist, dass zum Untersuchungszeitpunkt noch sehr wenig Fruchtwasservolumen vorhanden ist und auch die Zellzahl im Kulturansatz häufig nicht für ein aussagekräftiges Wachstum ausreicht. Auch ist das eingriffsbedingte Risiko für eine Fehlgeburt bei der frühen Amniozentese erhöht im Vergleich zum späteren Zeitpunkt, was in vielen Studien gezeigt werden kann. Crandall et al. veröffentlichten zum Beispiel, dass die Abortrate bei 1,5% bei einer

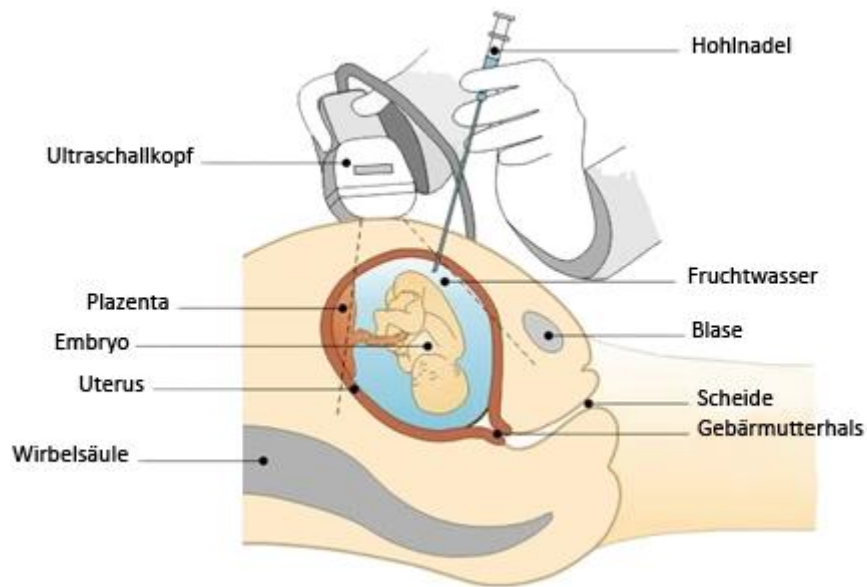
Frühamniozentese liegt im Vergleich zu 0,6% bei der späteren [49]. Auch die Inzidenz eines postinterventionellen Spitzfußes ist mit 1,4% beim frühen Zeitpunkt verglichen mit 0,1% deutlich höher, ebenso wie ein Fruchtwasserverlust nach dem Eingriff [50]. Aufgrund dieser deutlich erhöhten Komplikationsrate konnte sich die Frühamniozentese auch nicht durchsetzen und es wird bei Untersuchungen im ersten Trimenon meist die bereits genauer erläuterte Chorionzottenbiopsie praktiziert.

Die Abortrate nach einer zum konventionellen Zeitpunkt durchgeführten Amniozentese wird zwischen 1 in 300-500 angegeben [50]. Eddlemon et al. zeigten, dass die eingriffsbedingte Fehlgeburtsrate bei 0,06% liegt und somit kein signifikanter Unterschied zwischen der Abortrate nach Amniozentese und ohne Amniozentese existiert [51].

Weitere Komplikationen in Form von Plazentalösung oder Infektionen haben eine weitaus seltenere Prävalenz. In einer großen schwedischen Studie wurde 2003 sogar keinerlei Assoziation zwischen einer Amniozentese und einer vorzeitigen Plazentalösung oder anderen vaginalen Blutungen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft festgestellt [52].

Das Eingriffsrisiko bei einer CVS ist im Vergleich zur klassischen Amniozentese leicht erhöht. Die eingriffsbedingte fetale Verlustrate wird in einer großen Studie aus dem Jahr 2012 mit 1,1% im Vergleich zu 0,4% bei der Amniozentese angegeben. Dies erklären sich die Autoren durch das unterschiedliche Gestationsalter zum Zeitpunkt des Eingriffes. [53]

Technische Durchführung einer Amniozentese:

Abb. 6: <http://www.familie.de/schwangerschaft/gesundheit/artikel/amniozentese/>

3.2.3 Chordozentese

Chordozentese bedeutet die ultraschallgesteuerte Punktion der Umbilikalvene. Sie kann jederzeit im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon durchgeführt werden. Klassische Indikationen sind neben der Abklärung unklarer bei Amniozentese oder CVS erhobener Befunde, zum Beispiel Mosaikbefunde, die Diagnostik von Infektionserkrankungen oder einer Blutgruppenunverträglichkeit. Gleichzeitig kann auch eine fetale Therapie in Form von Medikamentengabe oder einer Bluttransfusion durchgeführt werden. [19]

Die eingriffsbedingte Verlustrate für einen Fetus ohne strukturelle Anomalien wird mit ungefähr 1 % angegeben. Höhere Raten werden für Feten mit strukturellen Malformationen, Wachstumsretardierung oder einem vorhandenem Hydrops fetalis angegeben (7%, 14%, 27%). Auch ist die Verlustrate abhängig davon, zu welchem Gestationsalter die Punktion durchgeführt wird. Eine durchgeführte Punktion vor der 24. SSW birgt ein erhöhtes Risiko für einen eingriffsbedingten Abort als eine später durchgeführte Punktion. [54]

3.3 Pränatale Schnelltestverfahren

Mit Hilfe molekularer zytogenetischer Methoden ist es möglich, Chromosomenaberrationen sehr schnell zu diagnostizieren. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) erlaubt es, ein erstes Untersuchungsergebnis innerhalb von 24 bis 48 Stunden vorliegen zu haben. Die Untersuchung wird an Interphasekernen unkultivierter Amnionzellen durchgeführt, an denen mit Hilfe Fluoreszenz-markierter DNA-Sonden die häufigsten Aneuploidien, die die Chromosomen 13, 18, 21 sowie die Geschlechtschromosomen betreffen, nachgewiesen werden können. In ihrem Review aus dem Jahr 2007 zeigten Shaffer et al., dass die Sensitivität der FISH-Untersuchung bei insgesamt 19 begutachteten Studien stets zwischen 100% und 83% lag, die Spezifität sogar zwischen 100% und 98%. [55]

Ein weiteres molekulargenetisches Verfahren zur Detektion fetaler Aneuploidien ist die Quantitative Fluoreszenz Polymerasekettenreaktion (QF-PCR). Bei dieser Methode liegt das Ergebnis ebenfalls innerhalb von ein bis zwei Tagen vor. Sie basiert auf der quantitativen Fluoreszenz-Analyse polymorpher Marker, den so genannten short tandem repeats (STRs). Vorteil dieser Methode ist, dass verlässliche Resultate auch mit sehr wenig Material gewonnen werden können. Die Sensitivität ist vergleichbar mit der FISH-Diagnostik und wird in dem bereits oben im Kapitel erwähnten Review mit 99,3% angegeben. Beide Methoden zeigen jedoch eine Limitation als sie häufig nicht in der Lage sind, strukturelle Chromosomenaberrationen zu detektieren. Diese sind meist jedoch sehr selten und zeigen oftmals einen solch auffälligen Phänotyp, dass auch anderweitig eine weitere Diagnostik eingeleitet wird. [55]

Bei einem normalen Befund in der FISH-Diagnostik oder in der QF-PCR ist es dennoch möglich, dass eine fetale Chromosomenaberration vorliegt. Dieses Risiko wird in einer Metaanalyse von Leung et al. mit 0,9 % angegeben [56].

4 Zytogenetische Diagnosen

4.1 Trisomie 13

Das Patau-Syndrom wurde zuerst von Patau et al. im Jahre 1960 beschrieben [57]. Es handelt sich um die dritthäufigste Trisomie unter den Lebendgeburten [58], nach der Trisomie 21 und der Trisomie 18. Die Prävalenz der Trisomie 13 schwankt, wenn man verschiedene Studien betrachtet, zwischen 1:5000 und 1:29.000 Lebendgeburten [58]. Die mittlere Überlebenszeit wird in einer Studie von Rasmussen et al. mit 7 Tagen angegeben, 91% der betroffenen Kinder starben innerhalb des ersten Lebensjahres [59]. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine freie Trisomie 13, die durch Non-Disjunction in den meiotischen oder mitotischen Teilungen entsteht. Weitere Möglichkeiten für die Entstehung sind noch die Translokationstrisomie (20%) oder ein Mosaikbefund (5%). [42]

Den phänotypischen Ausprägungen des Patau-Syndroms liegt ein früher Defekt in der Entwicklung der prächordalen Platte zugrunde, die den Ursprung des Mittelgesichtes, des Auges und des Vorderhirns darstellt. Die betroffenen Kinder weisen somit sehr häufig eine Mikro- oder Anophthalmie, eine ein- oder doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bzw. eine Holoprosencephalie und Kopfhautdefekte auf. Auch Herzfehler, meist Ventrikelseptumdefekte sowie Fehlbildungen im Bereich des Urogenitalsystems sind typisch. Verbunden sind diese Fehlbildungen mit massiven psychomotorischen Entwicklungsstörungen und einer muskulären Hypotonie. Das Wiederholungsrisiko liegt bei der freien Trisomie 13 bei unter 1%. [42]



Abb. 7: Neugeborenes mit Trisomie 13, typische mediane Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 139, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

4.2 Trisomie 18

Ebenfalls im Jahr 1960 wurde von Edwards et al. „ein neues Trisomie-Syndrom“, die Trisomie 18 beschrieben [60]. Die Prävalenz der Trisomie 18 schwankt, wenn man verschiedene Studien betrachtet, teils erheblich. So geben Crider et al. in einem Artikel die Prävalenz mit 1,16 in 10.000 Lebendgeborenen an, untersucht an einer Population in der Region Metropolitan Atlanta aus den Jahren 1994-2003 [61]. Parker et al. hingegen zeigten in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2010 eine Prävalenz von 2,55 in 10.000 Lebendgeborenen [62]. Durchschnittlich wird im Rahmen einer genetischen Beratung von einem Risiko von circa 1:3000 Neugeborenen ausgegangen [42]. Die mittlere nachgeburtliche Überlebenszeit liegt mit 14,5 Tagen etwas über der von Kindern mit Trisomie 13, nur 5,6 % erreichen ein Lebensalter von einem Jahr oder mehr [59]. Bei den Lebendgeburten überwiegt das weibliche Geschlecht mit einem Anteil von 4:1, was auf die erhöhte Abortrate männlicher Feten zurückzuführen ist [42]. Ursächlich ist wie bei der Trisomie 13 ebenfalls im Großteil der Fälle eine freie Trisomie 18 (94%) mit einem überzähligen Chromosom 18 in allen Zellen. Weniger als 5% der betroffenen Kinder tragen einen Mosaikbefund, bei dem es dann zu sehr unterschiedlichen Ausprägungen im Phänotyp kommen kann. [63].

In der Schwangerschaft sind Trisomie 18 Feten häufig initial mit einer Wachstumsretardierung auffällig. Typische morphologische Merkmale sind ein schmaler, langer Schädel mit einem prominenten Okziput, dysplastische Ohren und eine Mikrogenie. Im Bereich der Hände sind flektierte übereinandergechlagene Finger typisch. Häufigste Todesursache sind die schweren angeborenen Herzfehler, die oft einhergehen mit ZNS-Fehlbildungen sowie Fehlbildungen im Bereich des Urogenitalsystems. [42]



Abb 8: Neugeborenes mit Edwards-Syndrom, typische Kopfform und Fingerstellung

Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 139, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

4.3 Trisomie 21

Das Down-Syndrom wurde zuerst im Jahr 1866 von dem englischen Arzt John Langdon Heydon Down beschrieben [42]. Lejeune et al. veröffentlichten dann im Jahr 1959 die Trisomie 21 als erste nachgewiesene Chromosomenstörung des Menschen, damals unter dem Namen Mongolismus [64].

Das Down-Syndrom ist mit einer Häufigkeit von circa 1:700 Lebendgeborenen die am häufigsten vorkommende numerische Chromosomenaberration. In 95% der Fälle handelt es sich um die reguläre freie Trisomie 21 mit einem überzähligen Chromosom 21 in allen Körperzellen. Dies ist in der Mehrzahl der Fälle (71%) durch Non-Disjunction in der ersten meiotischen Teilung bedingt. Hier ist auch meist ein erhöhtes mütterliches Alter zu beobachten. [42] Snijders et al. stellten dies auch in ihrer Arbeit dar, die eine deutliche Erhöhung des Risikos für ein Kind mit Trisomie 21 bei zunehmendem mütterlichen Alter beschreibt [18]. Ein Mosaikbefund lässt sich in 1-2% der Fälle nachweisen und bei 4% findet sich eine Translokationstrisomie, die nicht mit dem mütterlichen Alter zusammenhängt und häufig familiär bedingt ist. Die betroffenen Patienten weisen neben einer milden bis mittleren mentalen Retardierung charakteristische phänotypische Merkmale auf. Dazu zählen unter anderem die schmale Lidspalte mit mongoloider Lidachsenstellung, die Makroglossie, eine flache Nasenwurzel und ein kurzer Hals. Charakteristisch sind auch die Sandalenlücke, die Vierfingerfurche und die so genannten Brushfield-Spots in der Iris. Zudem weisen 50% der Patienten einen Herzfehler, meist einen Ventrikelseptumdefekt oder einen offenen AV-Kanal, auf. Fehlbildungen im Gastrointestinaltrakt in Form von Duodenalatresien oder –stenosen treten ebenfalls gehäuft auf. Ein erhöhtes Leukämierisiko und eine erhöhte Infektanfälligkeit sind ebenso beschrieben. Das Wiederholungsrisiko für eine junge Frau nach einer Schwangerschaft mit einem betroffenen Kind beträgt circa 1%, ab dem 40. Lebensjahr gilt das statistische Altersrisiko. [42]



Abb. 9: Neugeborenes mit Down-Syndrom, typische Vierfingerfurche

4.4 Triploidie

Die Triploidie zählt ebenfalls zu einer der häufigsten Chromosomenanomalien und tritt bei circa 1% aller Konzeptionen auf [65]. Der betroffene Embryo bzw. Fetus hat einen dreifachen haploiden Chromosomensatz ($3n$). Der entsprechende Karyotyp lautet dann 69,XXX bzw. 69,XXY. Man unterscheidet bei der Triploidie zwei Typen, die Diandrie, bei der zwei der drei Chromosomensätze von der paternalen Seite stammen sowie die Digynie, bei der zwei der drei Chromosomensätze von der maternalen Seite stammen. Diese beiden Formen unterscheiden sich sowohl in ihren Plazentabefunden als auch in ihrer phänotypischen Ausprägung. Die Fälle mit einem zusätzlichen paternalen Chromosomensatz weisen häufig eine partielle hydatiforme Mole als Plazenta auf, wohingegen die gynoiden Feten meist eine fibrotische Plazenta besitzen. [65]

Äußerlich zeigen androide Feten eine Mikrozephalie bei adäquatem intrauterinem Wachstum, gynoiden Feten im Vergleich haben einen eher großen Kopf und sind intrauterin deutlich wachstumsretardiert [42].

Die Lebenserwartung der betroffenen Feten ist sehr gering. 98-99% aller Schwangerschaften mit einem triploiden Chromosomensatz enden in einem Spontanabort [65]. Ein Fallbericht gibt das Überleben eines Jungen mit Triploidie, die nicht in Mosaikform vorlag, mit 10,5 Monaten an [66].



Abb. 10: Fet in der 20. SSW, links gynoid, rechts android

Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 141, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

4.5 Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom wurde erstmals im Jahr 1942 von Klinefelter und Mitarbeitern beschrieben [67]. Betroffene Jungen weisen ein zusätzliches X-Chromosom auf und haben somit den Karyotyp 47,XXY. In einem Review von Groth et al. wird die Prävalenz mit 152 in 100.000 männlichen Lebendgeborenen angegeben [68]. Die Diagnosestellung gestaltet sich oft schwierig, da betroffene Jungen sich zunächst kaum von Jungen ohne zusätzliches X-Chromosom unterscheiden und frühestens im Pubertätsalter durch eine möglicherweise verzögerte Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale auffallen. Typische Symptome können ein unproportionierter Hochwuchs, spärliche bis fehlende Körperbehaarung und eine Hodenatrophie verbunden mit einer Azoospermie sein. Es liegt eine Reifestörung der Spermatogenese mit vermindertem Testosteronspiegel sowie einem hypergonadotropem Hypogonadismus vor. Der Intelligenzquotient kann leicht vermindert sein, eine geistige Behinderung kommt allerdings nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vor. Zudem neigen diese Patienten zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit erhöhtem Risiko für einen Diabetes mellitus und aufgrund des Testosteronmangels zu einer frühen Osteoporose. Durch die Substitutionstherapie des häufig bestehenden Testosteronmangels können allerdings viele körperliche und psychische Probleme therapiert werden. [68]

Das zusätzliche X-Chromosom ist in 2/3 der Fälle maternalen Herkunft. In diesen Fällen wird vermehrt ein erhöhtes mütterliches Alter beobachtet. Ein erhöhtes Wiederholungsrisiko besteht nicht. [42]

Insgesamt ist festzustellen, dass die klinische Ausprägung des Klinefelter-Syndroms sehr variabel ist. Auch dem Kinderwunsch dieser Patienten kann durch eine möglichst frühzeitige Samenzellenentnahme mit Hilfe der Methoden der assistierten Reproduktion häufig entsprochen werden.



Abb.11: Patient mit Klinefelter-Syndrom

Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 131, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

4.6 Ullrich-Turner-Syndrom

Ursächlich für das Ullrich-Turner-Syndrom ist eine Monosomie X, so dass betroffene Patientinnen einen Karyotyp 45,X aufweisen. Es handelt sich um eine der häufigsten Chromosomenanomalien bei weiblichen Individuen, man geht davon aus, dass circa 3% aller Schwangerschaften initial einen derartigen Chromosomensatz aufweisen. Davon enden jedoch 99% in einem Spontanabort während des ersten Schwangerschaftsdrittels. [69] Die Häufigkeit bei lebendgeborenen Mädchen beträgt circa 1:2500 [70].

Phänotypisch fallen Betroffene vor oder nach der Geburt oft durch Lymphödeme im Bereich des Hand- und Fußrückens auf. Weiterhin wird die Diagnose auch teils erst in der Adoleszenz gestellt, wenn ein Minderwuchs oder eine primäre Amenorrhoe klinisch manifest werden. Weitere charakteristische Merkmale sind zudem das Pterygium colli, eine tiefe Haaransatzlinie sowie ein verkürztes Os metacarpale IV. 50% leiden an angeborenen Fehlbildungen im kardiovaskulären System, die auch einen Hauptgrund für einen vorzeitigen Sterblichkeit dieser Patientinnen darstellten. Eine Pränataldiagnostik wird oft aufgrund eines in utero festgestellten zystischen Nackenhygroms oder eines generalisierten Hydrops fetalis eingeleitet. [70]

Das Wiederholungsrisiko für ein weiteres betroffenes Kind ist nicht erhöht, ebenfalls hat das mütterliche Alter keinen Einfluss auf die Entstehung [42].



Abb.12: Ullrich-Turner-Syndrom, links typischer Habitus mit Pterygium colli, rechts typisches Handrückenödem

Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, S. 128, Springer Medizin Verlag

4.7 Strukturelle Chromosomenaberrationen

Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen durch Chromosomenbrüche und einem daraus resultierendem Umbau von chromosomalen Materials innerhalb eines oder verschiedener Chromosomen. Es werden zwei Typen unterschieden. Zum einen balancierte Strukturaberrationen, bei denen insgesamt kein Genmaterial verloren, sondern lediglich anders verteilt wird. Bei unbalancierten Strukturaberrationen hingegen kommt es durch Duplikation oder Deletion zu einem Verlust oder Zugewinn von autosomalen Chromosomensegmenten. Träger balancierter Aberrationen zeigen in der Regel keinerlei klinische Auffälligkeiten. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass diese Chromosomenanomalie unbalanciert weitervererbt wird. [42]

Ein Beispiel für eine strukturelle Chromosomenaberration ist die Robertson-Translokation. Darunter versteht man die zentromere oder zentromernahe Verschmelzung zweier akrozentrischer Chromosomen. Das Vorkommen wird in einer Studie von Nielsen et al. mit 1/1000 bei gesunden Personen angegeben [71]. Diese Chromosomenanomalie geht einher mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten, Unfruchtbarkeit sowie mit dem Risiko der unbalancierten Weitergabe an die Nachkommen [72].

Eine weitere Form der Strukturaberration ist die Deletion. Darunter versteht man den Verlust eines Chromosomensegments, meist eines Teils, das zwischen zwei Bruchstücken verlorenggeht (interstitielle Deletion). Klinische Beispiele hierfür sind das Wolf-Hirschhorn-Syndrom mit einer partiellen Monosomie 4p sowie das Cri-du-chat-

Syndrom mit einer partiellen Monosomie 5p, die beide mit massiven körperlichen Fehlbildungen und geistiger Retardierung einhergehen.

Weiter existieren noch so genannte Markerchromosomen. Darunter versteht man zunächst einmal alle „nicht näher definierten aberranten Chromosomen, die in einem menschlichen Chromosomensatz vorkommen“ [73]. Klinisch bedeutsam unter diesen Markerchromosomen sind die sogenannten sSMC's (small supernumerary marker chromosomes). Man findet diese kleinen überzähligen Markerchromosomen bei 0,043% aller Neugeborenen [74]. Mittels normaler G-Bänderung ist es nicht möglich sie näher zu identifizieren, dies ist nur mit Hilfe hochauflösender FISH-Verfahren durchführbar. Ein gehäuftes Auftreten lässt sich bei Patienten mit körperlichen oder geistigen Entwicklungsstörungen feststellen. So kommen Markerchromosomen bei geistig behinderten Patienten sowie auch bei infertilen Patienten 4 bis 10 mal häufiger vor als in der normalen Bevölkerung [74]. Auch wird angenommen, dass circa 0,033% aller Schwangerschaften mit einem Feten mit einem sSMC im Chromosomensatz in einem Abort in der 15. bis 20. SSW enden [74].

In rund einem Drittel der Fälle (30%) stammen die sSMC's von Chromosom 15. In 11% handelt es sich um Isochromosomen des kurzen Arms von Chromosom 12, ein Krankheitsbild, das auch unter dem Namen Pallister-Killian-Syndrom bekannt ist. Ein weiteres Beispiel für ein klinisches Bild ist das Cat-eye-Syndrom, bei welchem regelhaft ein kleines akrozentisches Markerchromosom gefunden wird, dessen Ursprung in Chromosom 22 liegt. [73]

Wichtig ist dabei auch die Unterscheidung zwischen klinisch stummen Markerchromosomen, welche hauptsächlich aus Heterochromatin oder repetitiver DNA bestehen. Klinisch und phänotypisch auffällige Individuen weisen normalerweise Markerchromosomen mit hohem Euchromatingehalt auf. [73]

Darüber hinaus sind ebenfalls noch X- und Y-chromosomale sowie weitere submikroskopische Strukturanomalien, wie Mikrodeletionssyndrome zu erwähnen. Mikrodeletionen resultieren in einer Monosomie für das entsprechende Chromosomensegment. Sie sind zu klein, um in einer herkömmlichen Chromosomenanalyse erkannt zu werden. Es ist wieder eine FISH-Diagnostik nötig. Ein klinisches Beispiel ist das Prader-Willi-Syndrom, bei welchem 70% der betroffenen Kinder eine Deletion des Segments 15q11.2-q12 auf dem väterlichen Chromosom aufweisen. Eine Deletion des entsprechenden Segments auf dem mütterlichen Chromosom führt zum Angelmann-Syndrom.

Beide Syndrome können außer durch eine Deletion auch durch eine uniparenterale Disomie verursacht werden. Hierbei stammen beide Chromosomen eines homologen Chromosomenpaares von einem Elternteil. Liegen zwei mütterliche Chromosomen 15 vor, kommt es zur Ausprägung des Prader-Willi-Syndroms, liegen zwei väterliche Chromosomen 15 vor zum Angelmann Syndrom. [73]

5 Aufgabenstellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der in den Jahren 2000 bis 2010 durchgeführten pränatalen Diagnostik am Institut für Humangenetik der LMU München. Anhand einer retrospektiven Analyse der im Institut vorliegenden Patientenakten sollen Patientenkollektiv, Indikationen, Methodenspektrum sowie die erhobenen zytogenetischen Befunde erfasst und aufgearbeitet werden. Die eingeschlossenen Patientinnen haben stets eine humangenetische Beratung aus unterschiedlichen Indikationen sowie eine invasive pränataldiagnostische Maßnahme an der Frauenklinik der LMU München in der Maistraße in Anspruch genommen.

Ziel der Arbeit ist es die erhobenen Ergebnisse der aufeinander folgenden Jahre zu vergleichen und herauszustellen, ob Unterschiede hinsichtlich der Indikationen der Pränataldiagnostik, der angewandten Methoden sowie der diagnostizierten Befunde festzustellen sind.

Ebenfalls werden die Fälle, in denen ein positiver Befund im Sinne einer Chromosomenanomalie erhoben wurde, mit den in der Frauenklinik Maistraße vorliegenden Patientenakten bezüglich des Ausgangs der Schwangerschaft verglichen. Es soll dargestellt werden, wie sich die werdenden Eltern bei festgestellter Erkrankung bzw. Chromosomenanomalie des Feten hinsichtlich einer Fortsetzung der Schwangerschaft entscheiden und in wie vielen Fällen ein Schwangerschaftsabbruch gewünscht wurde.

6 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Insgesamt wurden die Akten von 1931 Patientinnen ausgewertet, die in den Jahren 2000 bis 2010 eine humangenetische Beratung am Institut für Humangenetik der LMU München in Anspruch genommen haben. Anlass für eine solche Beratung war stets ein erhöhtes Risiko der schwangeren Patientin ein Kind mit einem angeborenen chromosomalen Auffälligkeiten zu bekommen oder mit einem anamnestisch erhöhten Risiko für ein Kind mit einer vererbaren Erkrankung. Alle in dieser Statistik eingeschlossenen Patientinnen unterzogen sich in der Frauenklinik der LMU in der Maistraße einer invasiven pränataldiagnostischen Maßnahme, um eine etwaige Chromosomenanomalie zu diagnostizieren. Bei einem Teil der Patientinnen schloss sich darüber hinaus noch eine molekulargenetische Untersuchung des gewonnenen Materials an, um gezielt auf bekannte familiäre genetische Erkrankungen zu testen. Einige Patientinnen stellten sich bei gesicherten genetischen Erkrankungen in der Familie bei aufeinander folgenden Schwangerschaften mehrmals sowohl zur humangenetischen Beratung als auch zur gezielten Testung im Rahmen einer pränatalen Untersuchung vor.

Die Datenerhebung erfolgte aus den Akten der Patientinnen, aus denen standardisiert die nachfolgenden Parameter erfasst wurden:

- Alter der Patientin zum Zeitpunkt der pränataldiagnostischen Untersuchung
- Wohnort der Patientin
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Indikation für die Untersuchung und die Beratung
- Art der durchgeführten invasiven pränataldiagnostischen Untersuchung
- Gestationsalter zum Zeitpunkt der pränataldiagnostischen Untersuchung
- Durchführung eines pränataldiagnostischen Schnelltestverfahrens
- Ergebnis der Karyotypisierung
- Art der festgestellten Chromosomenstörung bei den positiven Ergebnissen
- diagnostizierte Erkrankung bei den positiven Ergebnissen
- etwaige Komplikationen bei der durchgeführten Maßnahme
- Ausgang der Schwangerschaft bei den positiven Ergebnissen

Zusätzlich wurden bei den Patientinnen mit einem positiven Ergebnis im Sinne einer diagnostizierten Chromosomenanomalie des Feten die entsprechenden Akten in der Frauenklinik in der Maistraße bezüglich des Ausgangs der Schwangerschaft begutachtet, da diese Daten in den Akten des humangenetischen Instituts teils nicht vollständig erfasst waren.

Die Eingabe der Daten erfolgte zunächst in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel. Die weitere statistische Auswertung wurde schließlich nach Übertragung der Parameter mit dem Statistikprogramm SPSS Version 19 für Windows durchgeführt. Die ordinal- und nominalskalierten Parameter wurden mit Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeiten deskriptiv dargestellt und ausgewertet. Bei quantitativen Ergebnissen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung, sowie das Minimum und das Maximum berechnet.

7 Ergebnisse der statistischen Auswertung

7.1 Patientenkollektiv

7.1.1 Anzahl der Patientinnen pro Jahr

Insgesamt erfolgte die Auswertung der Daten von n=1931 Patientinnen, welche im ausgewerteten Zeitraum eine invasive Pränataldiagnostik in Anspruch genommen haben. Es zeigt sich eine stetige Abnahme der Anzahl der Patientinnen im Laufe der Jahre. Die meisten Patientinnen stellten sich mit einer Zahl von n=332 im Jahr 2000 im Institut für Humangenetik vor. Im Jahr 2010 hat diese Zahl auf bis n=66 abgenommen.

Die genauen Zahlen lassen sich folgender Tabelle entnehmen:

Jahr	Patientenanzahl
2000	332
2001	248
2002	213
2003	198
2004	205
2005	146
2006	159
2007	161
2008	105
2009	98
2010	66

Tabelle 4: Anzahl der Patientinnen pro Jahr

7.1.2 Alterstruktur der Patientinnen

Im gesamten Patientenkollektiv zeigt sich eine relativ große Altersspanne. Sie beträgt bei einem Alter der jüngsten Patientin mit 15 Jahren und einem Alter der ältesten Patientin mit 47 Jahren insgesamt 32 Jahre. Den Hauptanteil der Patientinnen stellt die Kategorie der 36-40jährigen Patientinnen mit einer Anzahl von n=848. Eine nur sehr geringe Fallzahl mit n=9 lässt sich in der Gruppe der Patientinnen ≥ 46 Jahre und in der Gruppe der 15-20jährigen Patientinnen mit n=25 feststellen.

Insgesamt stellt sich die Altersverteilung wie folgt dar:

Alter	15 bis 20	21 bis 25	26 bis 30	31 bis 35	36 bis 40	41 bis 45	46 und älter
Anzahl	25	76	222	590	848	161	9
Anteil in %	1,3	3,9	11,5	30,6	43,9	8,3	0,5

Tabelle 5: Altersverteilung der untersuchten Patientinnen insgesamt

Der folgenden Darstellung lässt sich die Altersverteilung in den verschiedenen Alterskategorien pro Jahr entnehmen:

	Alterskategorie							
	15 bis 20		21 bis 25		26 bis 30		31 bis 35	
Jahr	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2000	3	0,90%	9	2,7%	36	10,8%	123	37,0%
2001	4	1,61%	9	3,6%	27	10,9%	91	36,7%
2002	2	0,94%	8	3,8%	22	10,3%	73	34,3%
2003	4	2,02%	10	5,1%	20	10,1%	65	32,8%
2004	2	0,98%	8	3,9%	24	11,7%	53	25,9%
2005	3	2,05%	2	1,4%	15	10,3%	43	29,5%
2006	1	0,63%	8	5,0%	19	11,9%	32	20,1%
2007	2	1,24%	10	6,2%	21	13,0%	35	21,7%
2008	0	0,00%	2	1,9%	9	8,6%	31	29,5%
2009	3	3,06%	5	5,1%	17	17,3%	22	22,4%
2010	1	1,52%	5	7,6%	12	18,2%	22	33,3%

	Alterskategorie					
	36 bis 40		41 bis 45		46 und älter	
Jahr	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2000	144	43,4%	16	4,8%	1	0,30%
2001	98	39,5%	18	7,3%	1	0,40%
2002	90	42,3%	18	8,5%	0	0,00%
2003	86	43,4%	13	6,6%	0	0,00%
2004	95	46,3%	20	9,8%	3	1,46%
2005	68	46,6%	14	9,6%	1	0,68%
2006	82	51,6%	16	10,1%	1	0,63%
2007	77	47,8%	15	9,3%	1	0,62%
2008	44	41,9%	18	17,1%	1	0,95%
2009	40	40,8%	11	11,2%	0	0,00%
2010	24	36,4%	2	3,0%	0	0,00%

Tabelle 6: Altersverteilung der untersuchten Patientinnen pro Jahr

Auch hier kann man erkennen, dass sich die Dominanz der Patientinnen in der Alterskategorie 36 bis 40 Jahre konsequent durch die zehn Jahre hindurchzieht, gefolgt von der Kategorie der 31-35jährigen Patientinnen. Die jeweils geringen Zahlen in den Gruppen im Jahr 2010 lassen sich auf die in diesem Jahr sehr geringe Patientinnenzahl zurückführen.

Als Mittelwert lässt sich ein Alter von 35,0 Jahren ermitteln, mit einem bereits oben erwähnten Minimum von 15 Jahren und einem Maximum von 47 Jahren. Daraus ergibt sich somit eine Standardabweichung von 4,933 Jahren.

7.1.3 Einzugsgebiet der Patientinnen

Der mit Abstand größte Anteil der Patientinnen stammt aus der Stadt München und aus dem Großraum München. Insgesamt stellten sich aus dem Landkreis München 1048 Patientinnen im Institut für Humangenetik vor. Auf die Nachbarlandkreise Münchens verteilten sich weitere 475 Patientinnen:

- Landkreis Dachau: 45
- Landkreis Ebersberg: 53
- Landkreis Erding: 115
- Landkreis Fürstenfeldbruck: 83
- Landkreis Freising: 50
- Landkreis Miesbach: 18
- Landkreis Starnberg: 36
- Landkreis Bad Tölz-Wolfratshausen: 24
- Landkreis Rosenheim: 51

Ein Großteil der restlichen Patientinnen kommt ebenfalls aus Bayern und verteilt sich auf die einzelnen Regierungsbezirke wie folgt:

- Oberbayern: 231
- Niederbayern: 106
- Oberpfalz: 5
- Oberfranken: 2
- Mittelfranken: 3
- Unterfranken: 5
- Schwaben: 19

Darüber hinaus stammen 5 Patientinnen aus Baden-Württemberg und weitere 8 aus dem Rest Deutschlands.

Ausländischer Herkunft waren insgesamt 19 Patientinnen:

- Österreich: 6
- Belgrad: 1
- Frankreich: 1
- London: 1
- Moskau: 2

- Rumänien: 2
- USA: 1
- Katar: 1
- Vereinigte Arabische Emirate: 4

Bei 5 Patientinnen war die Herkunft aus den in den Akten vermerkten Daten nicht ersichtlich.

Eine genaue Auflistung des Einzugsgebietes spiegeln die Tabelle 4a+b im Anhang wieder.

7.1.4 Gestationswoche (SSW) zum Zeitpunkt der Untersuchung

Bei der Auswertung des Punktionszeitpunkts wurden die verschiedenen Untersuchungsmethoden getrennt betrachtet. In die Auswertung einbezogen wurden die drei mit Abstand am häufigsten praktizierten Methoden, die Chorionzottenbiopsie, die Amniozentese sowie die Entnahme von Plazentazotten.

Es wurde jeweils pro Jahr der Mittelwert der jeweiligen SSW, in der die invasive Pränataldiagnostik durchgeführt wurde, getrennt nach den oben genannten Methoden ermittelt.

Bei der Chorionzottenbiopsie ergibt sich als Mittelwert für die Gestationswoche zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Wert von 12,64 SSW. Insgesamt zeigte sich ein sehr konstanter Verlauf des Punktionszeitpunktes innerhalb der elf ausgewerteten Jahre. Minimum und Maximum lagen mit Werten von 12,42 SSW und 12,90 SSW sehr nahe beieinander.

Bei der Amniozentese kann ein etwas breiter gefächerter Verlauf des Punktionszeitpunktes beobachtet werden. Als Mittelwert ergibt sich bei dieser Methode ein Zeitpunkt von 16,77 SSW. Das Minimum liegt bei 15,98 SSW im Jahr 2001, das Maximum bei 18,38 SSW im Jahr 2010.

Die Punktion von Plazentazotten wurde im Mittel in der 20,32 SSW durchgeführt. Als Minimum wird hierbei ein Zeitpunkt von 17,34 SSW im Jahr 2006 angegeben. Das Maximum findet man bei 24,67 SSW im Jahr 2010.

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der einzelnen Jahre zusammen:

		CVS (SSW)	AC (SSW)	PLAZENTAZOTTEN (SSW)
Jahr	2000	12,86	16,03	20,78
	2001	12,63	15,98	20,96
	2002	12,44	16,16	20,07
	2003	12,51	16,50	20,70
	2004	12,90	16,19	18,29
	2005	12,65	16,69	21,38
	2006	12,70	17,05	17,34
	2007	12,78	17,17	21,44
	2008	12,42	17,23	17,81
	2009	12,55	17,11	20,10
	2010	12,62	18,38	24,67

Tabelle 7: Gestationswoche bei Punktion; bei den angegebenen Zahlen handelt es sich um Mittelwerte

Eine graphische Darstellung verdeutlicht die Auswertung:

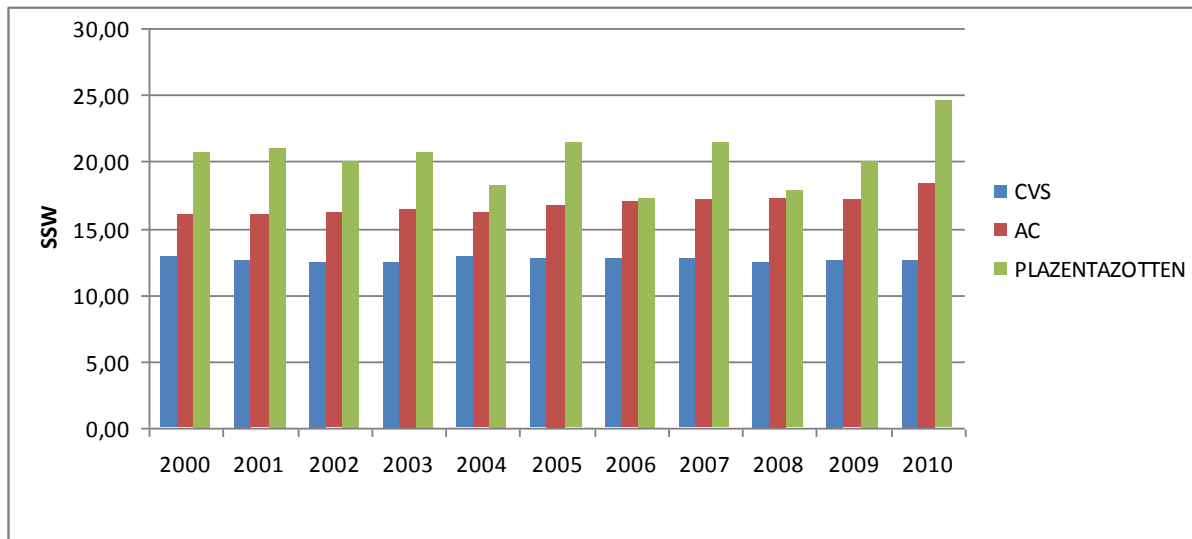


Abb. 13: Graphische Darstellung der Gestationswoche bei Punktion

7.1.5 Schwangerschaftsarten

Bei den 1931 untersuchten Schwangerschaften handelte es sich im deutlich überwiegenden Anteil um Einlingsschwangerschaften (n=1875). Weitere 52 Stück waren Geminigraviditäten, in 4 Fällen kam es zu einer Drillingsschwangerschaft.

	Anzahl	Anteil in %
Einlingsschwangerschaft	1875	97,1
Geminigravidität	52	2,7
Drillingsschwangerschaft	4	0,2

Tabelle 8: Schwangerschaftsarten

7.1.6 Alter zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft pro Jahr

Weiterhin wurde für die Jahre 2000 bis 2010 jeweils der Mittelwert des Alters der Patientinnen bei ihrer ersten Schwangerschaft ausgewertet um darzulegen, ob sich ein Trend hinsichtlich jüngerer bzw. älterer Erstgebärender festlegen lässt. Der Mittelwert ist jedoch sehr konstant und hat mit einer Schwankung zwischen 30,1 Jahren und 32,2 Jahren nur eine Spannbreite von 1,3 Jahren. Das Minimum für das Alter bei erster Schwangerschaft liegt bei 12 Jahren, das Maximum bei 46 Jahren. Jedoch gab es in jedem Jahr auch einige Patientinnen, bei denen sich das Alter zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft nicht aus den Akten ermitteln ließ.

Genauereres lässt sich der Tabelle entnehmen:

	Mittelwert (J)	Minimum(J)	Maximum (J)
Jahr 2000 (fehlend 12)	31,1	16	42
Jahr 2001 (fehlend 7)	30,1	12	44
Jahr 2002 (fehlend 6)	30,4	17	42
Jahr 2003 (fehlend 9)	30,6	16	44
Jahr 2004 (fehlend 10)	31,0	17	43
Jahr 2005) (fehlend 8)	31,1	15	42
Jahr 2006 (fehlend 10)	32,1	16	43
Jahr 2007 (fehlend 10)	30,5	17	44
Jahr 2008 (fehlend 16)	32,2	18	46
Jahr 2009 (fehlend 10)	30,7	17	43
Jahr 2010 (fehlend 37)	30,9	15	39

Tabelle 9: Alter der untersuchten Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft

7.2 Durchgeführte pränataldiagnostische Untersuchungen

Zu den praktizierten pränataldiagnostischen Methoden gehören die Chorionzottenbiopsie, die Amniozentese sowie die Biopsie von Plazentazotten (Plazentese). In einigen seltenen Fällen wurden Nabelschnurlymphozyten entnommen. Dies war neun Mal der Fall. In sechs von diesen neun Fällen war die Punktion der Nabelschnur kombiniert mit weiteren der dargestellten Untersuchungen. In drei Fällen erfolgte die alleinige Chordozentese, dann jeweils in weiter fortgeschrittenen Schwangerschaftsstadien, nämlich zwischen der 24. und der 39. SSW. In letzterem Fall wurde das Nabelschnurblut bei Verdacht auf eine Syndromerkrankung perinatal abgenommen und gezielt molekulargenetisch untersucht. Zudem wurde bei einer Patientin bei fetaler Megazystis sowie dysplastischen fetalen Nieren eine Punktion der fetalen Harnblase vorgenommen und aus dem Material eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Der Eingriff erfolgte in der 16. SSW.

Im folgenden Teil sollen nun nur die drei häufigsten Methoden ausführlicher betrachtet werden.

Im Gesamtzeitraum der elf untersuchten Jahre wurden die Untersuchungen wie folgt zahlenmäßig durchgeführt:

	Anzahl 2000-2010
Chorionzottenbiopsie	484
Amniozentese	1300
Entnahme von Plazentazotten	173
Chordozentese	9
Kombination der Untersuchungen	30

Tabelle 10: Anzahl der durchgeführten Untersuchungen 2000-2010

Insgesamt übersteigt die Anzahl der durchgeführten Chorionzottenbiopsien, der Amniozentesen und Plazentazottenentnahme natürlich die Anzahl der Patientinnen $n=1931$, da bei einigen Patientinnen die Untersuchungen kombiniert vorgenommen wurden.

Wenn man die einzelnen Jahre getrennt betrachtet, ist die Amniozentese jeweils die am häufigsten durchgeführte Untersuchung, gefolgt von der Chorionzottenbiopsie. Die Entnahme von Plazentazotten wurde sowohl pro Jahr als auch im Gesamtzeitraum am seltensten durchgeführt.

Die Anzahl der pro Jahr durchgeführten Untersuchungen ist der folgenden Grafik zu entnehmen:

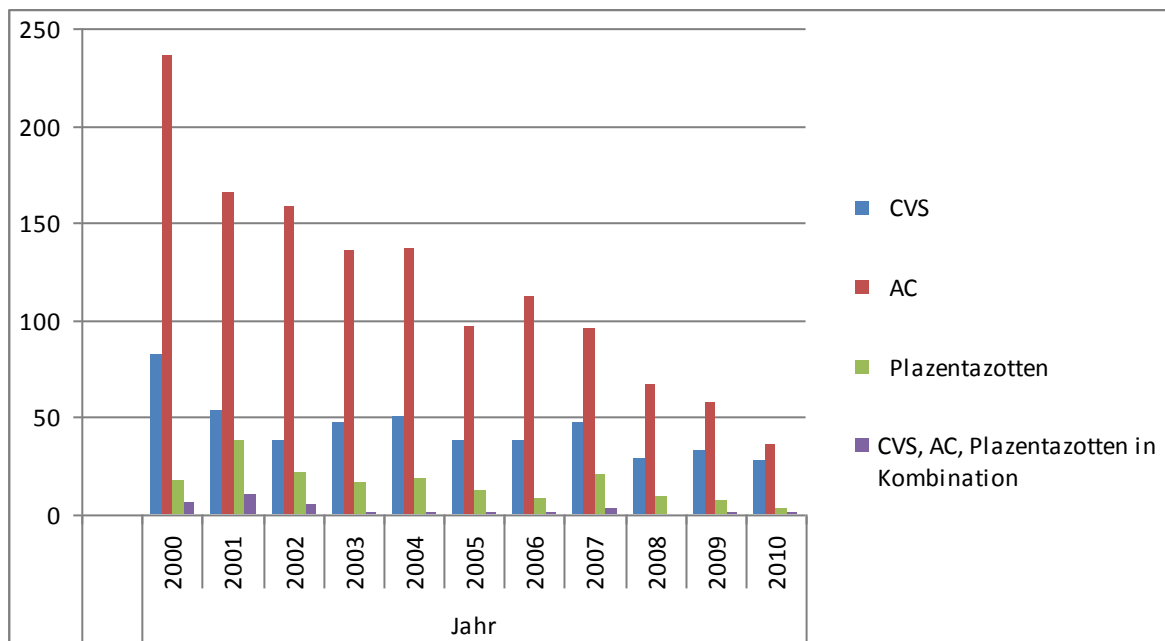


Abb. 14: Graphische Darstellung der Untersuchungsanzahl pro Jahr

7.3 Aufgetretene Komplikationen

Bei den insgesamt 1987 durchgeführten Untersuchungen traten in fünf Fällen Komplikationen auf. Die mildeste Variante waren leichte Kontraktionen post punctum. Die anderen vier Fälle waren jedoch stets mit dem Tod des Embryos verbunden:

- Fall 1: Nach Durchführung der Amniozentese kam es zum Blasensprung, im weiteren Verlauf dann intrauteriner Fruchttod bei Nabelschnurumschlingung. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Punktion 39 Jahre alt, die Punktion wurde in der 15+2 SSW durchgeführt. Grund für die Punktion war das erhöhte maternale Alter, in der Auswertung konnte keine Chromosomenstörung nachgewiesen werden.

- Fall 2: Stattgefundener intrauteriner Fruchttod zwei Tage nach Plazentese. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Punktion 33 Jahre alt, die Punktion wurde in der 19+3 SSW durchgeführt. Grund für die Punktion waren sonografische Softmarker (IUGR, singuläre Nabelschnurarterie, Oligohydramnion), in der Auswertung konnte keine Chromosomenstörung nachgewiesen werden.
- Fall 3: Kurz nach Durchführung der Amniozentese kam es zum Fruchtwasserabgang mit konsekutivem Abort. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Punktion 39 Jahre alt, die Punktion wurde in der 15+1 SSW durchgeführt. Grund für die Punktion war das erhöhte maternale Alter, in der Auswertung konnte keine Chromosomenstörung nachgewiesen werden.
- Fall 4: Nach Durchführung der Chorionzottenbiopsie kam es zum intrauterinen Fruchttod. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Punktion 40 Jahre alt, die Punktion wurde in der 12+1 SSW durchgeführt. Grund für die Punktion war das erhöhte maternale Alter, in der Auswertung konnte keine Chromosomenstörung nachgewiesen werden.

7.4 Indikationen für die durchgeführten pränataldiagnostischen Maßnahmen

Die zur Pränataldiagnostik führenden Indikationen wurden für die statistische Auswertung in fünf große Gruppen unterteilt:

- elterliche Sorge
- erhöhtes mütterliches Alter
- Auffälligkeiten in der Schwangerschaft
- gezielte Indikation
- Sonstiges

Die einzelnen Punkte sollen nun genauer erläutert werden. Bei der Indikation „elterliche Sorge“ wurde die Untersuchung auf Wunsch der Eltern durchgeführt, ohne dass ein Risikofaktor wie ein erhöhtes maternales Alter oder eine Auffälligkeit in der Sonografie bestanden hat.

Die Indikation „erhöhtes mütterliches Alter“ betrifft alle Schwangeren, welchen die Pränataldiagnostik aufgrund eines erhöhten Alters von ≥ 35 Jahren zum Zeitpunkt der Schwangerschaft empfohlen wurde.

„Auffälligkeiten in der Schwangerschaft“ beziehen sich auf zum einen auf hinweisende Befunde, die im Rahmen der sonografischen

Schwangerschaftsvorsorge erhoben wurden oder sich in einer auffälligen maternalen Serumbiochemie zum Beispiel im Triple-Test zeigten. Bei den sonografischen Befunden wurde in der Auswertung zwischen Softmarkern, Alarmsignalen und Hardmarkern unterschieden. Bei den Softmarkern nahm der Befund einer erhöhten Nackentransparenz mit einer Anzahl von 226 Befunden die Spitzenstellung ein, gefolgt von einer singulären Nabelschnurarterie (25), White Spots (14), Plexuszysten (13) und der Pyelektasie (11). Der zahlenmäßige häufigste Befund bei der Gruppe der Alarmsignale war die IUGR (40). Es schlossen sich der Befund des Polyhydramnions (22), des Oligohydramnions (16), der Ventrikelerweiterung (17) und des Hydrops fetalis (15) an. Bei der Gruppe der Hardmarker lagen dann schon definierte Fehlbildungen beim Fetus vor. Hier stellten die Herzvitien mit 45 Befunden die größte Gruppe. Es folgten die Omphalocele (22), Hirnfehlbildungen (15) und die Megazystis mit Hydronephrose (14).

Eine „gezielte Indikation“ lag vor, wenn die pränataldiagnostische Untersuchung aufgrund einer bekannten familiären genetischen Erkrankung durchgeführt wurde oder die betroffene Schwangere bereits ein Kind mit einer genetischen Erkrankung, einer Chromosomenaberration oder einer anderen unklaren Behinderung zu Welt gebracht hatte. Eine pränataldiagnostische Untersuchung aufgrund einer familiären genetischen Erkrankung wurde am häufigsten wegen eines Falles von Trisomie 21 in der Familie durchgeführt (49), gefolgt von Fällen einer unklaren Behinderung (20). Weitere Gründe waren der Status der Eltern als jeweils heterozygote Anlageträger für eine bestimmte Erkrankung (28) oder ein Konduktorenstatus der Mutter bei X-chromosomal-rezessiven Erkrankungsbildern (21). Auch das Vorliegen einer Translokationskonstellation bei einem Elternteil war in 18 Fällen der Grund für eine vorgeburtliche Untersuchung. Im Falle eines vorrangigen betroffenen Kindes handelte es sich meist um Chromosomenaberrationen bei diesem Kind (75), aber auch autosomal-rezessive Erbkrankheiten (28) oder kindliche Fehlbildungen (22) waren häufige Gründe.

Unter „Sonstiges“ wurden dann die Indikationen zusammengefasst, die nur in wenigen Fällen der Anlass für eine invasive vorgeburtliche Untersuchung waren. Dazu zählten insbesondere die Einnahme von potentiell teratogenen Medikamenten während der Schwangerschaft (15) sowie Schwangerschaften, die durch In-vitro-Fertilisation (15)) oder durch intracytoplasmatische Spermieninjektion (14) entstanden waren. Auch ungeklärte Aborte in der Anamnese der Patienten wurden unter diesem Punkt in der Auswertung berücksichtigt (14). Seltenerer Fälle waren

dann Verwandtenehen (9) oder stattgehabte Chemo- oder Radiotherapien bei der Mutter (5).

Eine genaue Auflistung aller Indikationen ist den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

7.4.1 Verteilung der Indikationsgruppen in den einzelnen Jahren

Die folgende Grafik zeigt anschaulich die Häufigkeiten der verschiedenen Indikationsgruppen in den einzelnen Jahren. Das erhöhte mütterliche Alter stellt in den Jahren 2000 bis 2008 stets die führende Indikation für eine Pränataldiagnostik dar, wird dann jedoch in den Jahren 2009 und 2010 von den festgestellten auffälligen Befunden in den Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen abgelöst. Diese auffälligen Befunde stellten in den anderen Jahren auch meist die zweithäufigste Indikation dar, mit Ausnahme des Jahres 2002, in welchem die gezielten Indikationen etwas häufiger auftraten. Die elterliche Sorge sowie die unter „Sonstiges“ zusammengefassten Indikationen, stellten jeweils die beiden schwächsten Gruppen.

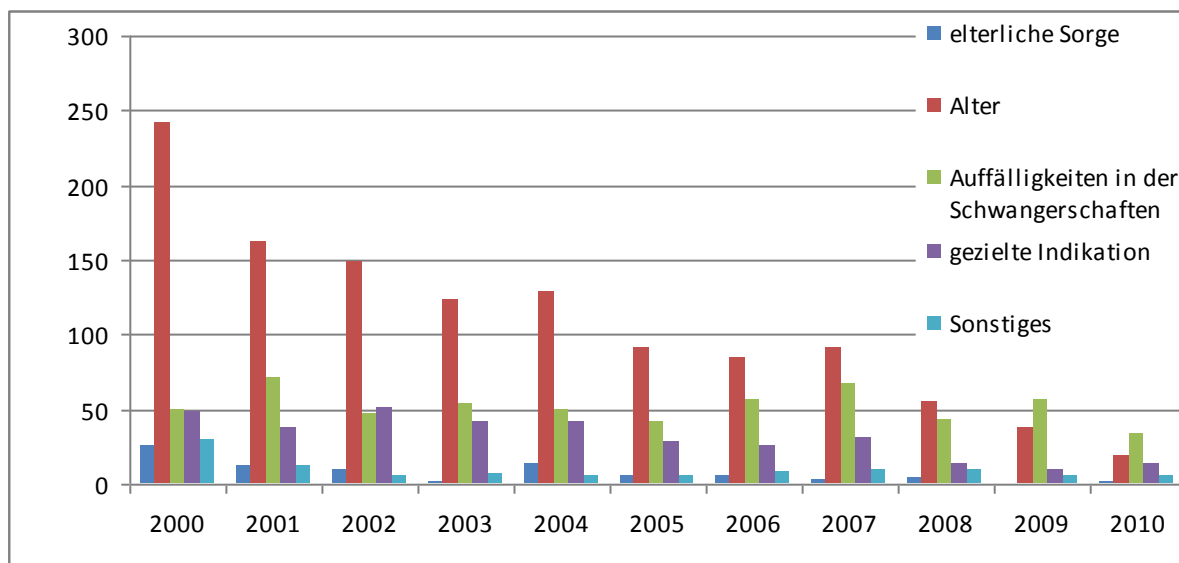


Abb. 15: Graphische Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Indikationsgruppen in den einzelnen Jahren

7.4.2 Kumulative Häufigkeiten der Indikationsgruppen in den Jahren 2000-2005 und 2006-2010

Es sollen nun die Indikationsgruppen zusammengefasst für jeweils fünf Jahre, das heißt für die Jahre 2000-2005 und 2006-2010, dargestellt werden.

Insgesamt lässt sich der gleiche Trend erkennen, der sich auch schon in den einzelnen Jahren abgezeichnet hat. In den Jahren 2000-2005 ist die Indikation „erhöhtes maternales Alter“ mit Abstand der häufigste Anlass für eine invasive

Diagnostik. In den folgenden fünf Jahren, 2006-2010, ist diese Indikation zwar ebenfalls immer noch die zahlenmäßig Häufigste (286 Fälle), jedoch wird sie dicht gefolgt von den Auffälligkeiten in der Schwangerschaft (256 Fälle). Untersuchungen aufgrund elterlicher Sorge und die sonstigen Indikationen sind jeweils wieder die am geringsten repräsentierten Fälle.

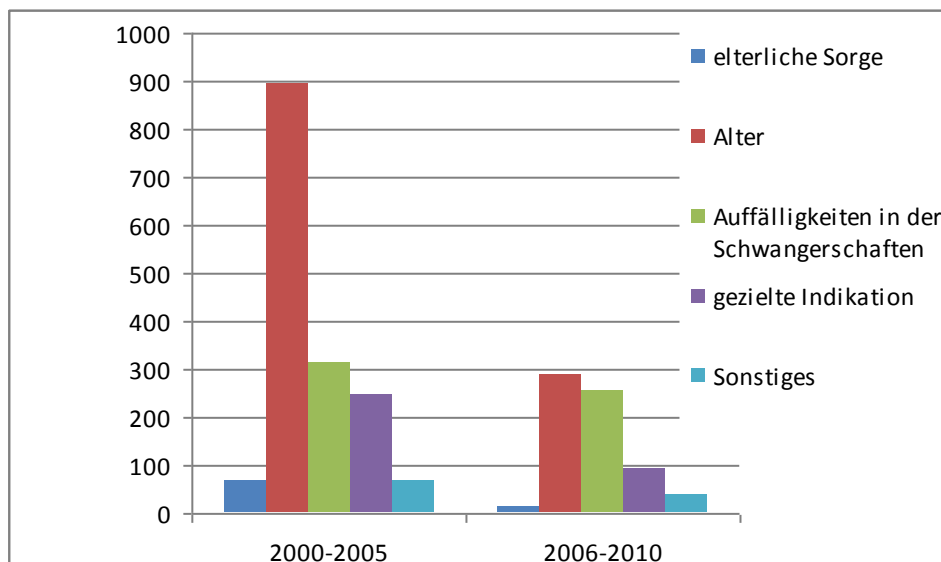


Abb. 16: Graphische Darstellung der Indikationshäufigkeiten in den Jahren 2000-2005 und 2006-2010

7.4.3 Häufigkeiten der Indikationen bei den Patientinnen in der Altersgruppe unter 35 Jahren und ab 35 Jahren

Es soll nun untersucht werden, ob in den verschiedenen mütterlichen Altersgruppen die Indikationen differieren. Die Gruppe der Patientinnen unter 35 Jahren umfasste 807 Schwangere, die Gruppe der Patientinnen ab 35 Jahren umfasste 1468 Schwangere.

In der Gruppe der Mütter, die zum Zeitpunkt der Punktion unter 35 Jahre alt waren, lässt sich feststellen, dass Auffälligkeiten in der Schwangerschaft mit 47,71 % die größte Indikationsgruppe stellen. Daran schließen sich die gezielten Indikationen mit 23,3% und die Punktion aufgrund elterlicher Sorge mit 9,67 % an. Bei einigen der Patientinnen in dieser Altersgruppe wurde auch das erhöhte mütterliche Alter als Grund für die Punktion angegeben (13,38 %), was per definitionem nicht korrekt ist, da Schwangeren erst ab einem Alter von ≥ 35 Jahren eine Punktion aufgrund des erhöhten Alters angeboten wird.

Dementsprechend sieht man in der Gruppe der Mütter, die zum Zeitpunkt der Punktion 35 Jahre oder älter waren, dass hier die Indikation erhöhtes mütterliches

Alter mit 73,16 % die mit Abstand führende Indikation darstellt. Es schließen sich dann die Auffälligkeiten in der Schwangerschaft mit 12,53 % sowie die gezielten Indikationen mit 10,35 % an. Punktionen wegen der Besorgnis der Eltern treten in dieser Gruppe so gut wie gar nicht auf (0,14%).

Die Gruppe „Sonstiges“ ist in beiden Altersgruppen mit 5,95 % und 3,81% etwa gleich in niedriger Zahl repräsentiert.

Graphisch stellt sich die obige Tabelle wie folgt dar:

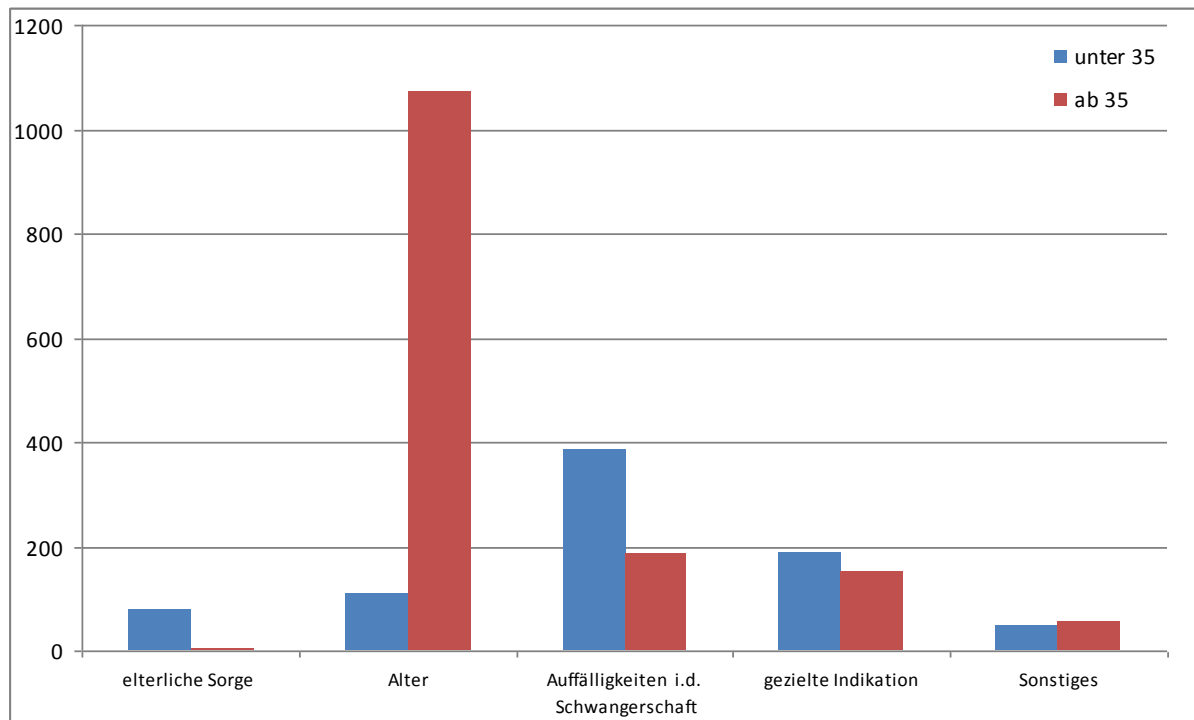


Abb. 17: Graphische Darstellung der Indikationsverteilung in den verschiedenen Altersgruppen

7.5 Befundauswertung

In der Auswertung der Befunde wurde unterschieden zwischen festgestellten chromosomalen Aberrationen und definitiv diagnostizierten genetischen Erkrankungen. Diese Erkrankungen wurden dann wiederum erneut in chromosomale Aberrationen und monogenetische Erkrankungen unterteilt. Der Grund für diese Unterscheidung ist die Tatsache, dass es häufiger zu Veränderungen im Chromosomenbestand eines Individuums kommen kann, ohne dass dies gleich Auswirkungen auf den Organismus haben muss. Dies ist zum Beispiel der Fall beim Vorhandensein eines Markerchromosoms oder bei Vorhandensein einer Translokation. Diese können klinisch stumm bleiben und haben somit keinen Krankheitswert und werden daher auch nicht in die Klasse der genetischen Erkrankungen eingruppiert.

7.5.1 Diagnostizierte Chromosomenaberrationen

Insgesamt wurden in den vorliegenden Akten bei den pränataldiagnostischen Untersuchungen in 167 Fällen chromosomale Aberrationen festgestellt. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 8,65 %. Diese wurden bei der Auswertung in sechs Gruppen mit jeweiligen Untergruppen unterteilt.

Die Hauptgruppen lauten wie folgt:

- numerische autosomale Aberrationen
- numerische gonosomale Aberrationen
- Polyploidien
- Markerchromosomen
- Translokationen
- sonstige strukturelle Aberrationen

Die sowohl insgesamt als auch bei den numerischen autosomalen Aberrationen am häufigsten diagnostizierte Chromosomenstörung war die freie Trisomie 21, die in 39 Fällen das Ergebnis des Karyogramms darstellte. In 22 Fällen wurde eine freie Trisomie 18, in neun Fällen eine freie Trisomie 13 festgestellt. In dieser Gruppe wurden dann noch separat die Mosaikkonstellationen sowie die partiellen Trisomien betrachtet. Auch bei den Mosaiktrisomien lag die Trisomie 21 mit drei Fällen an erster Stelle. Insgesamt wurden 12 Mosaikkonstellationen sowie fünf partielle Trisomiekonstellationen diagnostiziert.

Bei den numerischen gonosomalen Aberrationen kam die 45,X0-Konstellation mit insgesamt 13 Fällen am häufigsten vor, gefolgt von der 47,XXY-Konstellation mit vier Fällen. Auch in dieser Gruppe gab es insgesamt fünf Mosaikkonstellationen sowie einen Sonderfall einer partiellen Monosomie Xp.

Die Polyploidien umfassten ausschließlich die Konstellation des dreifachen Chromosomensatzes in allen Zellen. Diese Triploidie war in zehn Fällen das Ergebnis der Pränataldiagnostik.

Befunde mit Markerchromosomen wurden insgesamt 15-mal gestellt. Dabei handelte es sich in sechs Fällen um ein nicht näher bezeichnetes Markerchromosom, in den anderen neun Fällen um ein Markermosaik.

Translokationsbefunde waren in 14 Fällen das Ergebnis der Zelluntersuchung. Davon waren drei Stück balancierte Robertson'sche Translokationen, zwei Stück balancierte reziproke Translokationen und der Rest sonstiger nicht näher bezeichnete Translokationen.

In die Gruppe der sonstigen strukturellen Aberrationen fielen fünf Inversionen, zwei Deletionen sowie ein 5p- Syndrom.

Folgende Tabellen geben eine genaue Übersicht über die einzelnen diagnostizierten Befunde:

Numerische autosomale Aberrationen		Numerische gonosomale Aberrationen		Polyploidien	
	Anzahl		Anzahl		Anzahl
freie Trisomie 13	9	45,X0-Konstellation	13	Triploidie	10
freie Trisomie 18	22	47,XXY-Konstellation	4		
freie Trisomie 21	39	47,XYY-Konstellation	2		
freie Trisomie 2	1	48,XXXY-Konstellation	1		
freie Trisomie 22	2	Mosaikkonstellationen			
freie Trisomie 16	1	Mosaik 46,XX/45,X0	4		
Tetrasomie 9p	1	Mosaik 47,XXX/46,XX/45,X0	1		
Trisomie 18q	1	Sonstiges			
Doppeltrisomie 18/14	1	partielle Monosomie Xp bei weiblichem Geschlecht	2		
Mosaikkonstellationen					
Mosaiktrisomie 2	2				
Mosaiktrisomie 3	1				
Mosaiktrisomie 7	1				
Mosaiktrisomie 8	1				
Mosaiktrisomie 18	1				
Mosaiktrisomie 21	3				
Mosaiktrisomie 20	1				
Mosaiktrisomie 12p	1				
Pseudomosaiktrisomie 19	1				
Partielle Trisomien					
Partielle Trisomie 18	1				
Partielle Trisomie 4p	1				
Partielle Trisomie 7q	1				
Partielle Trisomie 9	1				
Partielle Trisomie 3p25-p26 und partielle Monosomie 2q37	1				

Tabelle 11: Diagnostizierte chromosomale Aberrationen Teil 1

Markerchromosomen		Translokationen		Sonstige strukturelle Aberrationen	
	Anzahl		Anzahl		Anzahl
Markerchromosom nicht näher bezeichnet	6	Reziproke Translokationen		Inversion an Chromosom 2	1
Markermosaik nicht näher bezeichnet	7	balancierte Translokation t(1;2)	1	Inversion an Chromosom 3	1
Markermosaik aus Material von Chromosom 17	1	balancierte Translokation t(7;12) in Mosaikform	1	Inversion an Chromosom 8	1
Markermosaik 46,XY/47,XY+mar	1	Robertson-Translokationen		Inversion an Chromosom 16	1
		balancierte Translokation t(15;21)	1	Inversion am Y-Chromosom	1
		balancierte Translokation t(13;14)	2	5p- Syndrom	1
		Sonstige Balancierte Translokationen		Deletion 2q	1
		Translokation t(1;10)	1	Deletion an Chromosom 13	1
		Translokation t(1;13)	1		
		Translokation t(1;7)	2		
		Translokation t(3;16)	1		
		Translokation t(3;14)	1		
		Translokation t(14;15) + Markerchromosom	1		
		Sonstige Translokationen			
		Translokation t(13;20) bei Gemini	1		
		in AC zwei Zellen 46,XY/60 Zellen 46 XX t(1;9)	1		

Tabelle 12: Diagnostizierte chromosomale Aberrationen Teil 2

7.5.2 Diagnostizierte genetische Erkrankungen

7.5.2.1 Chromosomale Aberrationen

Die diagnostizierten genetischen Erkrankungen, die auf chromosomalen Aberrationen beruhen, stimmen natürlich mit den bereits oben genannten Befundkonstellationen überein. Es soll daher nur eine kurze Auflistung der häufigsten Erkrankungen erfolgen.

Erkrankung	Häufigkeit
Down-Syndrom	39
Edwards-Syndrom	22
Ullrich-Turner-Syndrom	15
Triploidie	10
Patau-Syndrom	9
Klinefelter-Syndrom	5
Ullrich-Turner-Syndrom in Mosaikform	4
Down-Syndrom in Mosaikform	3
Trisomie 22	2

Tabelle 13: Häufigste Erkrankungen basierend auf chromosomalen Aberrationen

Die nur in Einzelfällen diagnostizierten Erkrankungen können der im Anschluss an dieses Kapitel folgenden Tabelle entnommen werden.

7.5.2.2 Monogenetische Erkrankungen

Neben den auf chromosomalen Aberrationen beruhenden Erkrankungen wurde insbesondere bei der gezielten pränatalen Diagnostik auf monogenetische Erkrankungen getestet, wenn erhöhtes familiäres Risiko bestand.

Es wurden insgesamt in 20 Fällen Krankheiten diagnostiziert, die einem autosomal-rezessivem Erbgang folgen. Davon waren jeweils mit drei Fällen die Cystische Fibrose in heterozygoter Form sowie die Thalassämia minor die häufigsten. Im Fall der Cystischen Fibrose waren die Feten jeweils heterozygot betroffen. Die Eltern waren jeweils heterozygote Anlagenträger und es war in allen Fällen ein vorrangiges Geschwisterkind mit manifester Cystischer Fibrose vorhanden. Im Fall der Thalassämia minor waren alle Feten heterozygote Mutationsträger ebenso wie ihre Eltern. In zwei Fällen war ein vorrangiges Geschwisterkind ebenfalls mit Thalassämia minor vorhanden.

Weiter wurden in zwei Fällen autosomal-dominante bzw. in einem Fall eine autosomal-kodominante Erbkrankheit festgestellt. Bei drei Patientinnen wurde in der

Untersuchung eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung beim Feten befundet.

Eine genaue Auflistung aller Diagnosen gibt folgende Tabelle:

Chromosomale Aberrationen		Monogenetische Erkrankungen	
	Anzahl		Anzahl
Down-Syndrom	39	Autosomal rezessiv:	
Down-Syndrom in Mosaikform	3	Bartter-Syndrom	1
Patau-Syndrom	9	Citrullinämie	1
Edwards-Syndrom	22	Griscelli-Syndrom	1
Edwards-Syndrom in Mosaikform	1	Morbus Canavan	1
partielle Trisomie 18	1	nephrogener Diabetes insipidus	1
Ullrich-Turner-Syndrom	15	Phenylketonurie	1
Ullrich-Turner-Syndrom in Mosaikform	4	Spinale Muskelatrophie	1
Klinefelter-Syndrom	5	Morbus Tay-Sachs	1
XYY-Syndrom	1	Thalassämia major	1
Triploidie	10	Thalassämia minor	3
Cri-du-chat-Syndrom	1	Walker-Warburg-Syndrom	1
Trisomie 2	1	Cystische Fibrose heterozygot	3
Trisomie 16	1	Morbus Canavan heterozygot	1
Trisomie 22	2	Morbus Byler heterozygot	1
Doppeltrisomie 18/14	1	Morbus Krabbe heterozygot	1
Trisomie 18q	1	Phenylketonurie heterozygot	1
Tetrasomie 9p	1	Autosomal dominant:	
Deletion 2q	1	Achondroplasie	1
4p+ - Syndrom	1	Osteogenesis imperfecta	1
13q22-Syndrom	1	Autosomal kodominant:	
partielle Trisomie 7q	1	Sichelzellanämie heterozygot	1
partielle Trisomie 9	1	X-chromosomal-rezessiv:	
		Hämophilie A	2
		DMD	1

Nicht berücksichtigt in dieser Auflistung sind Markerchromosomen, Translokationen, Inversionen sowie seltene Mosaikkonstellationen.

Tabelle 14: Diagnostizierte genetische Erkrankungen

7.6 Schwangerschaftsverlauf bei positivem Befund in der Pränataldiagnostik

Eine vollständige Aufstellung der Schwangerschaftsverläufe der Patientinnen, die in der durchgeführten Pränataldiagnostik ein positives Ergebnis erhalten hatten, war aufgrund des großen Einzugsgebietes der Patientinnen nicht möglich. Viele ließen sich nach Diagnosestellung heimatnah weiterbehandeln bzw. einen Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation nicht in München durchführen. Daten liegen nur für diejenigen Patientinnen vor, die die weitere Diagnostik, Therapie und gegebenenfalls den Schwangerschaftsabbruch in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Universität München durchführen ließen oder die in weiterem Kontakt mit dem Institut für

Humangenetik der Universität München blieben. Diese Daten lagen für insgesamt 113 der 167 positiven Fälle vor (67,7%).

Von den insgesamt 167 Fällen mit positivem Ergebnis über welche Verlaufsdaten vorlagen, entschieden sich die Eltern in 82 Fällen zu einem Abbruch der Schwangerschaft, was 49,1 % entspricht. In weiteren 10 Fällen kam es im weiteren Verlauf zu einem intrauterinen Fruchttod (5,9%) bzw. in zwei Fällen zu einem konsekutivem Abort (1,2%).

In 16 Fällen (9,6%) entschieden sich die Eltern trotz eines positiven Ergebnisses in der pränatalen Diagnostik zu einem Fortsetzen der Schwangerschaft:

- bei Ullrich-Turner Syndrom: 1 Fall
- bei Ullrich-Turner-Syndrom in Mosaikform: 3 Fälle
- bei Klinefelter-Syndrom: 3 Fälle
- bei Down-Syndrom: 2 Fälle
- bei Down-Syndrom in Mosaikform: 1 Fall
- bei Edwards-Syndrom: 1 Fall
- bei Triploidie: 2 Fälle
- bei Trisomie 16: 1 Fall
- bei einer interstitiellen Deletion am Chromosom 13 (13q22): 1 Fall
- bei Tetrasomie 9p: 1 Fall

In zwei Fällen wurde von den Eltern ein Fetozid im Ausland veranlasst.

In einem Fall, in welchem in der Pränataldiagnostik eine Trisomie 12p in Mosaikform diagnostiziert wurde, wurde das Kind ohne morphologische Auffälligkeiten geboren.

In den weiteren 54 Fällen (32,3%) war das Outcome des weiteren Schwangerschaftsverlaufs in den zur Verfügung stehenden Akten nicht dokumentiert.

7.7 Entwicklung der FISH-Diagnostik im Laufe der Jahre

Die zahlenmäßige Entwicklung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung im Laufe der Jahre war ein weiterer Punkt, der im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde.

Der prozentuale Anteil der durchgeführten FISH-Diagnostik nahm während der zehn untersuchten Jahre zu, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass die Anzahl der pränataldiagnostischen Untersuchungen insgesamt von 2000 bis 2010 abnahm, wie weiter oben schon dargestellt wurde.

Folgende Tabelle zeigt die zahlenmäßige und prozentuale Verteilung der durchgeführten FISH-Untersuchungen:

	FISH: ja	FISH: nein
2000	21 (6,3%)	311
2001	10 (4,0%)	238
2002	16 (7,5%)	197
2003	33 (16,7%)	165
2004	23 (11,2%)	182
2005	21 (14,4%)	125
2006	43 (27%)	116
2007	47 (29,2%)	114
2008	34 (32,4%)	71
2009	39 (39,8%)	59
2010	29 (43,9%)	37

Tabelle 19: Durchgeführte FISH-Untersuchungen

8 Diskussion

8.1 Entwicklung der Indikationen zur Durchführung einer Pränataldiagnostik im Verlauf der Jahre

Sowohl in der Vergangenheit als auch in der Gegenwart stellt das erhöhte mütterliche Alter in vielen Untersuchungen die führende Indikation für die Durchführung einer invasiven pränataldiagnostischen Maßnahme dar. Dies wird u.a. in einer aktuellen Studie von Fernandez-Hernandez et al. [75] deutlich, als auch in etwas weiter zurückliegenden Untersuchungen, wie zum Beispiel von Papp et al. aus dem Jahr 2002 [76] oder von Ammala et al. aus dem Jahr 1993, in der das mütterliche Alter in 94% die Indikation für die fetale Karyotypisierung darstellte [77].

Wie bereits weiter oben erwähnt steigt das Risiko für ein Kind mit Trisomie 21 mit zunehmendem mütterlichem Alter exponentiell an, wohingegen das Risiko für ein Kind mit Turner-Syndrom eher abnimmt [17].

Auch in den in dieser Arbeit ausgewerteten Daten zeigt sich, dass über den Verlauf der gesamten zehn Jahre das erhöhte mütterliche Alter eine der Hauptindikationen für eine Pränataldiagnostik darstellt, was sich an einem Prozentsatz zwischen 44% (2008) und 61,58% (2000) ablesen lässt. Die zweithäufigste Indikation stellen in den vorliegenden Daten die Auffälligkeiten in der Schwangerschaft dar, in den Jahren 2009 (51,9%) und 2010 (46,6%) sind sie sogar häufiger vertreten als das erhöhte maternale Alter bei insgesamt jedoch sinkender Fallzahl.

Insgesamt zeichnet sich eine Zunahme der Indikation auf Basis laborchemischer oder sonografischer Auffälligkeiten ab. War dies im Jahr 2000 noch in 12,5% der Fälle die Indikation, so lag die Zahl im Jahr 2009 schon bei 51,9%. Diese Beobachtung machten auch Papp et al. in ihrer Veröffentlichung einer Auswertung von durchgeführten Chorionzottenbiopsien in den Jahren 1984-1999 [76].

Zu dieser Entwicklung haben sicherlich mehrere Aspekte beigetragen. Man kann einen großen Anteil sicherlich auf die zunehmenden Fortschritte in der Qualität der durchgeführten Ultraschalluntersuchungen zurückführen, insbesondere wohl auch auf die Einführung des 3D- und 4D-Ultraschalls in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts. Bei erfahrenem Untersucher ist die Beurteilung der funktionellen als auch strukturellen Entwicklung des Fetus deutlich verbessert worden und auch schon in einem früheren Gestationsalter möglich. Zu diesem Ergebnis kommt man auch in verschiedenen Publikationen, u.a. Pooh et al. in ihrer 2012 veröffentlichten Arbeit über die Fortschritte in der Ultraschalldiagnostik in der Gynäkologie und Geburtshilfe seit Einführung des 3D- und 4D-Ultraschalls [78].

Da das bereits oben diskutierte erhöhte Risiko einer Chromosomenaberration bei fortgeschrittenem mütterlichem Alter aktuell schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft mittels mütterlichem Bluttest oder Chorionzottenbiopsie abgeklärt werden kann, jedoch viele Ultraschallbefunde erst auch im zweiten Trimenon auffällig werden, wird wohl jedoch auch zukünftig der Indikation „Auffälligkeiten“ eine große Bedeutung zukommen.

8.2 Darstellung der Indikationen bezogen auf das Alter der Patientinnen

Die Unterteilung der Patientinnen in zwei Altersgruppen – unter 35 Jahre und über 35 Jahre – zeigte, dass bei den jüngeren Patientinnen meist pathologische Befunde während der Schwangerschaft oder familienanamnestische Gründe eine invasive pränataldiagnostische Maßnahme nach sich ziehen. Diese Gründe bilden mit 71% fast drei Viertel aller Indikationen. Allerdings wünschen sich auch knapp 10% der jüngeren Patientengruppen eine genetische Diagnostik aufgrund individueller subjektiver Besorgnis. In der Gruppe der über 35jährigen Patientinnen zeigen sich genau umgekehrte Verhältnisse. Hier ist die Altersindikation in drei Viertel der Fälle (73,16%) die führende Indikation, wohingegen die Auffälligkeiten in der Schwangerschaft und die gezielten Indikationen nur 22,9 % ausmachen. Die Fälle der elterlichen Sorgen können in dieser Patientengruppe mit 0,14% vernachlässigt werden.

Dieses Wechseln des Stellenwertes der Indikationen bei jüngeren und älteren Patientinnen ist wohl am ehesten auf das erwiesene erhöhte Risiko älterer Mütter für ein Kind mit einer chromosomalen Aberration zurückzuführen. Auch in verschiedenen Veröffentlichungen wird das erhöhte mütterliche Alter als Hauptindikation angegeben, u.a. bei Valayatham et al. [79] oder bei Fernandez-Hernandez et al. [75], die beide jeweils im Jahr 2013 ihre Arbeiten veröffentlichten. Eine invasive pränatale Diagnostik rein auf Wunsch bei bestehender elterlicher Besorgnis durchzuführen, sollte aufgrund des bestehenden Risikos einer eingriffsassoziierten Komplikation kritisch gesehen werden und bedarf einer sorgfältigen Abwägung im Einzelfall. In der Literatur werden die Komplikationsraten, die mit einem Verlust des Fetus verbunden sind, methodenabhängig zwischen 0,4% und 1,1 % angegeben ([53], [80]). Eine Alternative bietet hier inzwischen der Nachweis kindlicher Trisomien im mütterlichen Blut, welcher ohne Fehlgeburtsrisiko ist. Kritisch wird in diesem Zusammenhang allerdings gesehen, dass möglicherweise

die Zahl der Interessenten deutlich steigen wird und damit die Akzeptanz von mit Down-Syndrom geborenen Kindern weiter sinken könnte.

8.3 Ausgewählte Sonografiebefunde und deren Zusammenhang mit dem Auftreten chromosomaler Aberrationen

8.3.1 Erhöhte Nackentransparenz und Trisomie 21

Nicht selten ist eine in der Sonografie festgestellte erhöhte Nackentransparenz Anlass für eine weiterführende pränataldiagnostische Untersuchung.

Schon in den 1990er Jahren wurde eine gewisse Assoziation zwischen einer erhöhten Nackentransparenz und dem Vorhandensein von chromosomalen Aberrationen beschrieben. Snijders et al. veröffentlichten 1996 eine Zusammenfassung der Ergebnisse von 18 Arbeitsgruppen, die sich mit diesem Zusammenhang beschäftigt hatten. Bei gegebener erhöhter Nackentransparenz lag das Auftreten einer chromosomalen Aberration bei insgesamt 1698 untersuchten Fällen zwischen 18 % und 88%. Dabei war die Trisomie 21, die insgesamt in 245 Fällen diagnostiziert wurde, die mit Abstand häufigste Diagnose vor der Trisomie 18 mit 116 Fällen. [81]

In einer anderen von Zoppi et al. im Jahr 2001 veröffentlichten Studie, in der die fetale Nackentransparenz in 12495 Fällen gemessen wurde, zeigte sich ebenfalls, dass diese bei 80% der Feten mit Trisomie 21 erhöht war. Eine Kombination der Messung der fetalen Nackentransparenz mit dem erhöhten mütterlichen Alter ergab sogar eine Detektionsrate von 90 %. [82]

Ein ähnlich verwertbares Ergebnis zeigte eine ebenfalls von Zoppi et al. im Jahr 2003 veröffentlichte Arbeit, die sich mit dem dynamischen Verlauf der gemessenen fetalen Nackentransparenz beschäftigte. In einer zweiten sonografischen Messung konnte bei Feten mit abnormen Karyotyp eine unveränderte oder sogar weiter angestiegene Nackentransparenz festgehalten werden, wohingegen bei Feten mit unauffälligem Karyotyp eher ein Rückgang zu verzeichnen war. Bei den festgestellten Chromosomenaberrationen war die Trisomie 21 mit 44 Fällen ebenfalls wieder am stärksten vertreten. [83]

Ein unbedingt zu berücksichtigender Punkt ist auch das Gestationsalter, zu welchem eine erhöhte Nackentransparenz festgestellt werden kann. Verglichen mit den Serum-Screening-Methoden im zweiten Trimester kann eine festgestellte erhöhte Nackentransparenz den Müttern schon zu einem früheren Zeitpunkt der

Schwangerschaft mitgeteilt werden und somit zeitnah gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

Diesen bedeutsamen Vorteil stellen auch Saucedo et al. in ihrer Publikation von 2009 vor. Die Serum-Screening-Methoden zeigten zwar eine höhere Sensitivität, jedoch führte die Zunahme der Nackentransparenzmessungen dazu, dass die Diagnose einer Trisomie 21 insbesondere bei jüngeren Frauen früher – bereits vor der 15. SSW - gestellt werden konnte, was für die Frauen bezüglich ihrer weiteren Entscheidung über den Fortgang der Schwangerschaft Vorteile birgt. [84]

In den vorliegenden Daten dieser Arbeit wurde wie bereits weiter oben dargestellt in 39 Fällen der Befund einer freien Trisomie 21 gestellt. Davon zeigte sich in 26 Fällen eine erhöhte Nackentransparenz im Ultraschall, was einen Anteil von 66,7% ausmacht. In den drei Fällen einer Mosaiktrisomie 21 wurde einmal eine erhöhte Nackentransparenz beschrieben. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit den in diesem Kapitel beschriebenen Literaturstellen in Einklang bringen, die auch einen deutlichen Zusammenhang mit erhöhter fetaler Nackentransparenz und einer fetalen Aneuploidie, insbesondere einer Trisomie 21, zeigen.

Somit ist ein derartiges sonografisches Ergebnis immer ausführlich mit der Schwangeren zu besprechen und eine weitere invasive Diagnostik gegebenenfalls einzuleiten. Auch ist der Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren wie zum Beispiel einem erhöhten mütterlichem Alter oder weiteren Ultraschallbefunden zu beachten. Dies ist auch Thema einer Studie von Tercanli et al. aus dem Jahr 2002, die eine Erhöhung der Detektionsrate für eine Trisomie 21 von 73,3 % auf 93,3% zeigte, wenn eine erhöhte Nackentransparenz ergänzend zum erhöhten mütterlichen Alter – der cut-off-Wert lag hier bei 35 Jahren – berücksichtigt wurde. [85]

Eine Übersichtsarbeit von Nicolaides et al. von 2004 bestätigte noch einmal, dass eine erhöhte fetale Nackentransparenz alleine 76,8% Trisomie 21-Fälle identifizieren konnte, bei einer falsch-positiven Rate von 4,2%. Die Kombination von fetaler Nackentransparenz und biochemischen Serumparametern erhöhte diese Rate auf 87% bei einer falsch-positiven Rate von 5%. [86]

8.3.2 Hygroma colli und Ullrich-Turner-Syndrom

Bei einem zystischen Hygroma colli handelt es sich um Anomalien des Lymphsystems. Diese stellen sich sonografisch als ein- oder mehrkammrige zystische Strukturen dar. In 80% der Fälle treten diese Zysten in der fetalen posterolateralen Halsregion auf. Ursächlich ist wohl eine Störung der Verbindung zwischen Lymphsystem und venösem System, insbesondere in der Drainage aus dem Ductus thoracicus in die Vena jugularis interna sinistra. Die Inzidenz liegt zwischen 0,3 und 2 %. [87]

Beim Hygroma colli handelt es sich deswegen um ein wichtiges sonographisches Zeichen, da das Vorkommen mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines abnormen Karyotyps assoziiert ist.

In einer Arbeit von Papp et al. aus dem Jahr 2006, in der 22.150 Karyotypisierungen untersucht wurden, konnte das Turner-Syndrom in 69 Fällen diagnostiziert werden. Davon wiederum zeigten 18 Fälle (26,1%) in der Pränatalsonografie ein Hygroma colli, sowie jeweils 9 Fälle (13%) eine erhöhte Nackentransparenz bzw. ein Herzvitium. [88]

In einer anderen Veröffentlichung von Tanriverdi et al., in der die prognostischen Faktoren eines Hygroma colli Befundes untersucht werden sollten, konnte ebenfalls das Turner-Syndrom als häufigste Chromosomenaberration (17,4%) bei insgesamt 30 Fällen eines Hygroma colli im Ultraschall detektiert werden. [89]

Dieser Zusammenhang wird auch in vielen weiteren Publikationen bestätigt, unter anderem von Monney et al. im Jahr 2000 [90] oder von Bronshtein et al. im Jahr 2003 [91].

In den vorliegenden Daten wurde insgesamt in 15 Fällen ein Ullrich-Turner-Syndrom diagnostiziert, in vier Fällen ein Turner-Syndrom in Mosaikform. Von den Fällen mit durchgehendem Karyotyp 45,X0 war in zwei Fällen (13%) ein Hygroma colli in den Akten dokumentiert, eine erhöhte Nackentransparenz in zehn Fällen (66,7 %) und in drei Fällen ein Hydrops fetalis (20%).

Eine so hohe Assoziationsrate zwischen Turner-Syndrom und einem vorhandenem Hygroma colli wie beispielsweise bei Monney et al. von 84% [90] oder bei Bronshtein et al. von 100% [91] kann somit anhand der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass nicht in allen Fällen eine Ultraschalluntersuchung im kritischen Zeitraum dokumentiert ist, weswegen die hier erhobenen Zahlen möglicherweise zu niedrig sind. Jedoch ist auch anhand der Daten dieser Arbeit der tendenzielle Zusammenhang zwischen sonografischen

Veränderungen bezüglich fetaler Wassereinlagerungen deutlich erkennbar und somit auch erneut die hohe Bedeutung der Notwendigkeit einer weiteren spezifischen Diagnostik, sobald ein solcher Befund in der Pränatalsonografie erhoben wird.

Weiter ist auch die Verwendung des Terminus „Hygroma colli“ in den vorliegenden Untersuchungsbefunden kritisch zu betrachten. Da diese von vielen verschiedenen Untersuchern und Zuweisern stammen, die sicherlich keine einheitliche Nomenklatur verwendeten, kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei Fällen mit vorliegendem Hygroma colli fälschlicherweise der Terminus „erhöhte Nackentransparenz“ verwendet wurde und nicht zwischen einer reinen subkutanen Ansammlung von Flüssigkeit auf Höhe der fetalen Halswirbelsäule, wie es bei der erhöhten Nackentransparenz der Fall ist, und zystischen Strukturen, wie es (siehe weiter oben) beim Hygroma colli vorkommt, unterschieden wird. Dies konnte anhand der vorliegenden Daten retrospektiv nicht mehr unterschieden werden, da nur der schriftliche Befund ohne Bildmaterial vorlag.

8.3.3 IUGR und Chromosomenanomalien

Unter einer IUGR (Intrauterine Growth Restriction) versteht man ein Gewicht des Feten, das unterhalb der zehnten Perzentile, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter, liegt. Dabei werden zwei Typen unterschieden: die symmetrische und die asymmetrische Retardierung. Die symmetrische Retardierung wird schon frühzeitig im zweiten Trimenon festgestellt und betrifft Kopf, Rumpf und Extremitäten in gleichem Umfang. Die Ursache ist meist auf intrinsische Faktoren zurückzuführen, wie etwa eine vorliegende Chromosomenstörung. Im Gegensatz dazu tritt die asymmetrische Retardierung nach initial regelrechtem Wachstumsverhalten erst im 2.-3. Trimenon auf. Hierbei kommt es vor allem zu einer unzureichenden Rumpfantwicklung, wohingegen das Wachstum von Kopf und Extremitäten normwertig ist. Ursächlich hier ist häufig eine Plazentainsuffizienz. Dieser Typus ist mit einer Inzidenz von 70-80% der mit Abstand häufigste. [87]

In einer aktuellen Veröffentlichung von Gaudry et al. aus dem Jahr 2012 konnte mittels multivariater Analyse gezeigt werden, dass eine im pränatalen Ultraschall vorliegende IUGR eine signifikante Assoziation mit fetalen Chromosomenanomalien bietet. Es wurden retrospektiv 5604 Feten untersucht, von denen in 191 Fällen (3,4%) eine Chromosomenaberration vorlag. In einer Gruppe von 57 Feten mit einer IUGR in der Sonografie wurde bei 10 Fällen (17,5%) eine Chromosomenanomalie festgestellt. [92]

Sherod et al. zeigten im Jahr 1997, dass insbesondere bei Feten mit einer Trisomie 18 in hohem Ausmaß eine intrauterine Wachstumsretardierung nachgewiesen werden kann. Diese Wachstumsverzögerung manifestiert sich ab dem ersten Trimester und ist somit ein wichtiger Marker in der frühen Diagnostik. [93]

Ein ähnliches Ergebnis konnte auch von Kuhn et al. gezeigt werden. In ihrer Publikation aus dem Jahr 1995 wurde die in der 10.-13. Gestationswoche gemessene Scheitel-Steiß-Länge von 135 Feten mit einer Chromosomenanomalie mit 700 gesunden Feten verglichen. Hier ergab sich, dass bei einer bestehenden Trisomie 18 die Scheitel-Steiß-Länge signifikant verringert war. Dies konnte für eine Trisomie 13 oder 21 nicht nachgewiesen werden. [94]

Auch Moran et al. konnten nachweisen, dass eine IUGR im pränatalen Ultraschall der häufigste Hinweis auf eine Aneuploidie war. Untersucht wurden insgesamt 82 Feten mit einer Chromosomenanomalie. Eine IUGR konnte bei Trisomie 21 (n=60) in 7 Fällen (11,7%), bei Trisomie 18 (n=16) in 11 Fällen (68,7%) und bei Trisomie 13 (n=6) in vier Fällen (66,7%) nachgewiesen werden. [95]

In den hier vorliegenden Daten war insgesamt in 43 Fällen eine IUGR dokumentiert, die in elf Fällen als solitärer Befund vorlag und in 32 Fällen mit anderen sonografischen Auffälligkeiten kombiniert war. Ein unauffälliger Karyotyp konnte in 29 Fällen (67,4%) festgestellt werden. An chromosomalen Anomalien wurden 14 Befunde (32,6%) erhoben, die wie folgt lauten:

- Trisomie 13: 1 Fall
- Trisomie 21: 1 Fall
- Trisomie 22: 1 Fall
- Turner-Syndrom: 1 Fall als kompletter Karyotyp, 1 Fall in Moasikform
- Triploidie: 7 Fälle
- Sonstiges: 2 Fälle

Bei diesen Befunden war die IUGR in zehn Fällen mit anderen sonografischen Markern kombiniert aufgetreten, in vier Fällen (28,6%) isoliert.

Diese Studienergebnisse können eindeutig in Einklang mit den beschriebenen Literaturergebnissen gebracht werden, dass eine IUGR ein deutlicher Hinweis auf eine Chromosomenstörung ist. Auch eine isolierte IUGR darf nicht unterschätzt werden und sollte auch immer das Angebot einer weiteren Diagnostik für die Schwangere implizieren. Wie auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, war die IUGR in den positiven Befunden in 28,6% der Fälle isoliert aufgetreten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen jedoch nicht die These, dass eine IUGR gehäuft bei einer Trisomie 18 auftritt, da hier kein einziger Fall mit einer IUGR dokumentiert war. Die vorrangige chromosomale Aberration war in diesen Fällen die Triploidie.

Dieser Zusammenhang kann auch in der Literatur nachgelesen werden. So untersuchten Engelbrechtsen et al. 198.427 Schwangerschaften, unter welchen insgesamt 30 Fälle einer Triploidie diagnostiziert wurden, die in die Studie eingeschlossen wurden. In 95% der Fälle war die Scheitel-Steiß-Länge bezogen auf das Gestationsalter ausgehend von der letzten Menstruationsblutung (in 24 Fällen war diese Angabe vorhanden) verringert. [96]

Auch Nicolaides et al. stellten bei 2068 untersuchten Schwangerschaften mit insgesamt 301 Fällen einer fetalen Chromosomenanomalie 42 Triploidien fest. Davon war in 40 Fällen eine IUGR sonografisch aufgefallen. [97]

8.3.4 Singuläre Nabelschnurarterie und Chromosomenanomalien

Auf die Definition, die Inzidenz und das vergesellschaftete erhöhte Risiko für eine fetale Chromosomenaberration bei Vorliegen einer singulären Nabelschnurarterie wurde bereits weiter oben in Kapitel 2.1.3.1 eingegangen.

Weissman et al. geben in ihrem Review aus 2001 wie bereits oben beschrieben einen Prozentsatz zwischen 6,1 und 11,3 % an, in dem eine singuläre Nabelschnurarterie mit dem Auftreten von chromosomalen Aberrationen einhergeht. In 7,4 bis 46% ist dieser Befund mit dem Auftreten anderer sonographischer Auffälligkeiten assoziiert. [27]

Shields et al. geben in ihrer Arbeit über Ultraschallbefunde bei Trisomie 18 das Auftreten einer singulären Nabelschnurarterie bei Feten mit einer Trisomie 18 mit 40% an. [98]

Im Gegensatz dazu scheint eine Assoziation von singulärer Nabelschnurarterie mit Trisomie 21 oder gonosomalen Aberrationen weniger häufig gegeben, wie auch Saller et al. in ihrer Veröffentlichung zeigen konnten. Von 109 untersuchten Schwangerschaften mit chromosomaler Aneuploidie wiesen 6 Fälle eine singuläre Nabelschnurarterie auf. Davon waren jeweils zwei Fälle eine Trisomie 18 bzw. 13, kein Fall eine Trisomie 21 oder eine die Gonosomen betreffende Veränderung. [99]

Granese et al. bestätigten in ihrer Studie die bereits oben gemachten Feststellungen über ein erhöhtes Aneuploidierisiko bei Vorliegen einer singulären Nabelschnurarterie insbesondere in Kombination mit weiteren massiven sonografischen Auffälligkeiten.

Fünf von zwölf Feten mit dieser Konstellation (41,6%) waren in dieser Studie aneuploid. [100]

Auch bezüglich des Risikos für andere fetale Fehlbildungen ohne Vorliegen einer Aneuploidie ist das Vorliegen einer singulären Nabelschnurarterie ein Risikofaktor. Zu diesem Schluss kommen auch Hua et al. in ihrer Publikation über diesen Zusammenhang. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von renalen Fehlbildungen, Herzvitien und einer IUGR. [101]

In den hier vorliegenden Daten konnte in insgesamt 25 Fällen (1,29%) der Befund einer singulären Nabelschnurarterie gestellt werden. Diese kam in fünf Fällen isoliert vor, in 20 Fällen in Kombination mit anderen sonografischen Befunden. In 20 Fällen (80%) wurde ein regelrechter Karyotyp festgestellt. In den verbleibenden 5 Fällen (20%) wurden folgende chromosomale Aneuploidien diagnostiziert:

- Trisomie 13: 1 Fall
- Trisomie 18: 1 Fall
- interstitielle Deletion am Chromosom 13 (13q22): 1 Fall
- XYY-Konstellation: 1 Fall
- Vorliegen eines Markerchromosoms: 1 Fall

In allen Fällen lag die isolierte Nabelschnurarterie in Kombination mit anderen Ultraschallbefunden vor.

In Zusammenschau der vorliegenden Daten und der vorliegenden Literatur ist somit festzustellen, dass der Befund einer singulären Nabelschnurarterie immer ein potentieller Hinweis für das Vorliegen eines chromosomalen oder strukturellen fetalen Defekts sein kann. Ein solcher Befund sollte daher immer eine weitere eingehende Ultraschalldiagnostik, eine intensive Aufklärung der Eltern sowie ggfs. die Einleitung weiterer invasiver Maßnahmen nach sich ziehen. Auch die Möglichkeit des Vorliegens einer chromosomalen Aberration bei isoliertem Befund darf nie aus den Augen verloren werden.

8.4 Veränderungen des Patientenkollektivs im Verlauf der Jahre

Ein großer Wandel kann in der Betrachtung des Patientenkollektivs der hier vorliegenden Daten nicht erkannt werden. Die Hauptgruppe wird von den Patientinnen im Alter von 36 bis 40 Jahren gebildet. Diese machen in den einzelnen Jahren jeweils einen prozentualen Anteil zwischen 36,4 und 51,6% aus. Das mittlere Patientinnenalter liegt bei 35 Jahren, mit einem Minimum bei 15 Jahren und einem Maximum bei 47 Jahren.

Bezüglich der insgesamt pro Jahr sinkenden Fallzahl lässt sich nur vermuten, dass die Zunahme der Stellen, wo eine pränatale Untersuchung in Anspruch genommen werden kann, in den letzten zehn Jahren insbesondere im Ballungsraum München zugenommen hat. Nicht nur an universitären Frauenkliniken sondern auch an kleineren Kliniken sowie vielen reproduktionsmedizinischen Instituten im niedergelassenen Bereich werden invasive und nicht-invasive pränatale Untersuchungsverfahren angeboten. So besteht die Möglichkeit, dass es zu einer vermehrten Distribution der betroffenen Schwangeren gekommen ist. Als einen weiteren Grund für die sinkende Fallzahl lässt sich sicherlich auch ein absolutes Abnehmen der Zahl der durchgeführten invasiven Diagnostik diskutieren, da zunehmend auch durch nicht-invasive Maßnahmen schon größtenteils beruhigende Ergebnisse für die Eltern geliefert werden können. Dieser Trend könnte sich nach Übernahme der Kosten durch die gesetzlichen Krankenkassen für den nicht-invasiven molekulargenetischen Pränataldiagnostiktest (siehe unten) weiter verstärken.

Die in dieser Arbeit vorliegende Alterstruktur lässt sich auch in der aktuellen Literatur nachvollziehen.

So hatten Elsayed et al. in ihrer Studie über ein schnelles Aneuploidie-Screening mittels FISH-Methode ein vergleichbares Kollektiv an Patientinnen mit einem mittlerem Alter von 35,6 Jahren ausgehend von einer Spannweite zwischen 21 und 44 Jahren. [102]

Zu einem hiermit übereinstimmendem Ergebnis kommen auch Valayatham et al. in ihrer bereits oben erwähnten Arbeit. Sie sagen aus, dass sich Frauen zwischen 35 und 39 Jahren mit höherer Wahrscheinlichkeit einer invasiven Testung unterziehen als jüngere Frauen. Eine genaue Altersverteilung liegt in dieser Studie jedoch nicht vor. [79]

Diese zu beobachtende Altersstruktur zieht natürlich auch die schon in den Kapiteln 8.1 und 8.2 gemachten Aussagen zur Indikationsstellung für eine pränatale invasive

Diagnostik nach sich. Die Altersindikation ist und wird neben den auffälligen sonografischen Befunden eine der bedeutendsten Gründe für die Durchführung einer invasiven Testung bleiben.

8.5. Aufgetretene Komplikationen in Zusammenhang mit der Durchführung invasiver pränataldiagnostischer Maßnahmen

Wie bereits weiter oben dargestellt, kam es bei den insgesamt $n=1987$ durchgeführten Untersuchungen innerhalb der untersuchten zehn Jahre in fünf Fällen zu eingriffsassoziierten Komplikationen. Das ergibt eine Komplikationsrate von 0,25 %. Einschränkend muss hier jedoch gesagt werden, dass wie bereits oben gezeigt wurde, die Nachbeobachtungen nicht bei allen Patientinnen möglich war. Nur in 54 (32,3%) von 167 der positiv getesteten Fällen lagen Verlaufsdaten vor.

Eine Komplikationsrate von 0,2 % ergibt sich, wenn man nur gezielt die schwerwiegenden Komplikationen im Sinne des intrauterinen Fruchttods bzw. des konsekutiven Aborts betrachtet und die leichten Kontraktionen, die post punctio auftraten, außer Acht lässt.

Wenn man die invasiven pränataldiagnostischen Methoden einzeln betrachtet, kam es bei 484 durchgeführten Chorionzottenbiopsien in einem Fall (0,21 %) zu einem nachfolgenden intrauterinen Fruchttod. Bei insgesamt 1300 durchgeführten Amniozentesen kam es in zwei Fällen (0,15 %) zu einem eingriffsassoziierten intrauterinen Fruchttod und bei 173 Plazentazottenentnahmen kam es ebenfalls in einem Fall (0,58 %) zu diesem Ereignis. Da eine Plazentese jedoch nur bei hochauffälligem Ultraschall und somit klinisch hoher Wahrscheinlichkeit einer bereits bestehenden Schädigung des Kindes durchgeführt wird, ist hier auch ein punktionsunabhängiger Abort wahrscheinlicher als zum Beispiel bei einer Amniozentese oder einer Chorionzottenbiopsie.

Vergleicht man diese Raten mit denen aktueller Publikationen, sind geringe Abweichungen erkennbar.

Kollmann et al., die den Schwangerschaftsausgang von Patientinnen, die sich innerhalb von sieben Jahren einer invasiven pränataldiagnostischen Methode unterzogen hatten, untersuchten, kamen zu etwas höheren Komplikationsraten. Sie gaben einen Prozentsatz von 0,75% für die Amniozentese sowie 2,0 % bzw. 3,13% für die transabdominelle bzw. transzervikale Chorionzottenbiopsie an. [103]

Caughey et al. gaben in ihrer Untersuchung der Eingriffe von 1983-2003 eine fetale Verlustrate von 0,83% für die Amniozentese und 3,12 % für die Chorionzottenbiopsie

an. Weiter konnten sie eine Abnahme dieser Rate im Verlauf der Jahre darstellen, was natürlich für die Weiterentwicklung der beiden Methoden spricht. [104]

In einer weiteren Veröffentlichung von Tabor et al. zu derselben Thematik wurde eine Fehlgeburtsrate von 1,4% nach Amniozentese und 1,9% nach Chorionzottenbiopsie angegeben. [105]

Zu einer etwas geringeren eingriffsbedingten Fehlgeburtsrate kamen auch Mujezinovic et al. im Jahr 2007 in ihrem Review zu dieser Thematik. Sie stellten eine Fehlgeburtsrate von 0,6% innerhalb von 14 Tagen nach Amniozentese bzw. 0,7% innerhalb von 14 Tagen nach Chorionzottenbiopsie heraus. Die totale fetale Verlustrate lag bei der Amniozentese bei 1,9% und bei der Chorionzottenbiopsie bei 2,0%. [106]

Vergleicht man diese Zahlen aus der Literatur nun mit den vorliegenden Daten dieser Arbeit, zeigt sich, dass die eingriffsassoziierte Komplikationsrate hier geringer ausfällt als in der Literatur. Die etwas geringere Fallzahl dieser Arbeit kann natürlich als Erklärung dafür herangezogen werden. Auch war in diesen Fällen nur bei einem Teil der Patientinnen eine Nachbeobachtung möglich, so dass eine unvollständige Erfassung der Komplikationsrate nahe liegt.

Insgesamt liegt die Komplikationsrate bei der Amniozentese in den herangezogenen Literaturstellen zwischen 0,75% und 1,9%, für die Chorionzottenbiopsie zwischen 1,9% und 3,13%. Dieser Unterschied lässt sich am ehesten durch die unterschiedlichen Punktionszeitpunkte in der Schwangerschaft und dem erhöhten Fehlgeburtsrisiko zu einem früheren Gestationsalter erklären.

8.6 Vergleich invasiver pränataldiagnostischer Untersuchungen mit neuen nicht-invasiven Methoden

Einen großen Fortschritt in der Weiterentwicklung der Methodik im Bereich der Pränataldiagnostik bedeutete in den letzten Jahren die Entdeckung, dass sich im maternalen Serum auch fetale DNA befindet. Dies wurde bereits im Jahr 1997 von Lo et al. veröffentlicht, die über die Anwesenheit von sogenannten frei zirkulierenden fetalen DNA-Fragmenten (ccff DNA) im Serum schwangerer Frauen berichteten [107]. Diese fetalen DNA-Fragmente stammen aus apoptotischen Trophoblastenzellen und werden innerhalb von einigen Stunden nach der Geburt im mütterlichen Blutkreislauf abgebaut, so dass eine Fehldiagnose aufgrund einer Kontamination aus einer vorhergehenden Schwangerschaft praktisch nicht möglich ist [108].

Der Nachweis dieser ccff DNA erfolgt über das Bestimmungsprinzip des NGS – Next Generation Sequencing oder auch massively parallel shotgun sequencing (MPSS) genannt. Mit dieser Methode konnte ein großer Fortschritt in der DNA-Sequenzierungs-Technologie erzielt werden, da es dadurch möglich wurde, deutlich mehr Sequenzabschnitte herzustellen als mittels herkömmlicher digitaler Polymerasekettenreaktion.

Im Jahr 2008 wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Ergebnisse veröffentlicht, in welchen aus maternalen Blutproben aneuploide Schwangerschaften zweifelsfrei festgestellt werden konnten. Ein Beispiel dafür ist die Arbeit von Chiu et al., die mittels der oben genannten Methode von 28 untersuchten Schwangerschaften die 14 betroffenen Feten korrekt identifizieren konnten [109]. Auch Fan et al. konnten in ihrer Veröffentlichung von 18 untersuchten Schwangerschaften die darunter vorhandenen neun Aneuploidiefälle fehlerfrei bestimmen [110].

Verkomplizierend ist die Tatsache, dass sich neben der fetalen DNA natürlich ein großer Anteil von maternaler DNA in den Blutproben befindet. Gemessen am Gesamt-DNA-Anteil beträgt der durchschnittliche Anteil fetaler DNA zwischen 3,4% in der Frühschwangerschaft und 6,2% in der Spätschwangerschaft, bei erheblichen intraindividuellen Schwankungen [111]. In neueren Methoden werden jetzt die oben bereits erwähnten Sequenzabschnitte, die auf einem bestimmten Chromosom abgebildet sind gezählt, so dass die Über- oder Unterrepräsentierung eines bestimmten Chromosoms im maternalen Plasma festgestellt und so auf numerische Chromosomenaberrationen rückgeschlossen werden kann. Eine Differenzierung zwischen maternaler und fetaler DNA ist hierbei dann nicht mehr nötig. [110]

In Europa wird seit Juli 2012 von der Firma *Lifecodexx* der so genannte PraenaTest® angeboten. Er gilt als erster in Deutschland durchgeführter nicht-invasiver molekulargenetischer Pränataldiagnostiktest (NIPT) und kann die fetalen freien Trisomien 13, 18 und 21 aus einer mütterlichen Serumprobe zuverlässig ausschließen oder bestätigen. Die Ergebnismitteilung erfolgt an den verantwortlichen Arzt in Form eines so genannten *z-score-Wertes* für die Chromosomen 13, 18 und 21. Dieser Wert gibt an, wie weit der aus der Probe ermittelte Anteil an Chromosom-13, -18, oder -21-Sequenzen vom Median eines Referenz-Sets abweicht. Somit wird dem behandelnden Arzt von der LifecodexxAG mitgeteilt, ob der Wert ober- oder unterhalb des Grenzwertes liegt, das heißt quantitativ auffällig oder unauffällig ist. Bei negativem Testergebnis können die untersuchten Chromosomenstörungen beim ungeborenen Kind mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden, ein positives

Testergebnis hingegen lässt mit hoher Sicherheit auf eine vorhandene Chromosomenaberration schließen und sollte eine weitere invasive Testung nach sich ziehen.

Angeboten wird er für Schwangere ab der Schwangerschaftswoche 11+0, wenn ein individuelles erhöhtes Risiko für eine Chromosomenaberration besteht, sei es durch ein erhöhtes mütterliches Alter oder auch aufgrund eines auffälligen Ersttrimesterscreenings. Durchgeführt werden darf der Test erst nach Indikationsbestätigung durch den verantwortlichen Arzt sowie nach Durchführung einer ausführlichen und ergebnisoffenen humangenetischen Beratung durch entsprechend qualifizierte Ärzte. Die Kosten des Tests liegen je nach Ausmaß der zu bestimmenden Chromosomenkonstellationen zwischen 595 € und 895 €. Zusätzliche 100 € werden beim Express-Service verlangt, bei welchem das Ergebnis innerhalb von vier bis sechs Arbeitstagen und nicht wie normal innerhalb von acht bis zehn Arbeitstagen vorliegt. Als Selbstzahlerleistung wird der Test von den gesetzlichen Krankenkassen bisher nicht übernommen. Private Krankenversicherungen übernehmen teils die Kosten auf Einzelantrag. Die Testsicherheit wird vom Anbieter als sehr hoch angegeben. In diesbezüglichen Studien konnte in 99,8% aller Fälle ein korrektes Ergebnis geliefert werden. In je einem Fall wurde ein falsch-negatives bzw. ein falsch-positives Ergebnis bestimmt. [112]

Der Vorteil dieses Testverfahrens liegt eindeutig darin, dass dafür nur eine einfache Blutentnahme bei der Schwangeren nötig wird und somit die weiter oben bereits diskutierten eingriffsassoziierten Komplikationen bei einer Amniozentese oder CVS nicht gegeben sind. Jedoch gibt es auch klare Grenzen bezüglich der Aussagekraft. Der PraenaTest® ermöglicht nur die rein quantitative Untersuchung auf das Vorliegen einer freien Trisomie 13, 18 oder 21 sowie einer numerischen Gonosomenaberration. Strukturelle Chromosomenaberrationen, Mosaikkonstellationen, fetoplazentare Diskrepanzen sowie andere Trisomien oder Triploidien sind durch dieses Testverfahren aktuell nicht nachweisbar. Aufgrund dieser bestehenden Einschränkungen kann der NIPT aktuell die herkömmlichen invasiven pränataldiagnostischen Methoden bisher nur bei bestimmten Indikationen ersetzen.

Die Entwicklung dieser nicht-invasiven Testverfahren war in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen, nicht zuletzt auch aufgrund des hohen kommerziellen Potentials, welches eine solche Methode mit sich bringt. Die Detektionsraten der aneuploiden Feten in diesen Studien waren allesamt sehr hoch.

Palomaki et al. verglichen in einer weltweiten Studie den mittels invasiver Diagnostik festgestellten Karyotyp von 212 Feten mit Trisomie 21 und 1484 euploiden Feten mit den Ergebnissen aus den entsprechenden maternalen Serumproben, die mit der Next Generation Sequencing-Methode untersucht wurden. Sie kamen auf eine Detektionsrate für das Down-Syndrom von 98,6%, bei einer falsch-positiven Rate von 0,2%. [113]

Ehrich et al. untersuchten in ihrer Veröffentlichung 2011 449 Blutproben mit der MPSS-Methode. Die darin enthaltenen 39 Trisomie 21-Fälle wurden alle korrekt identifiziert. Von den euploiden Fällen wurde ein Fall fälschlicherweise als Trisomie 21 klassifiziert, was insgesamt eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99,7% ergibt. Die Überprüfung der Ergebnisse erfolgte erneut durch die Karyotypisierungsergebnisse aus invasiver Diagnostik. [114]

Chiu et al. zielten mit ihrer Arbeit aus 2011 ebenfalls darauf ab, die klinische Effizienz und Durchführbarkeit der neuen MPSS-Methode zu überprüfen. Sie untersuchten das maternale Serum von insgesamt 753 Hochrisikoschwangerschaften für Trisomie 21 aus Hong Kong, den Niederlanden und aus dem Vereinigten Königreich Großbritannien. Im „2-plex-Protokoll“ wurden alle 86 Trisomie 21-Fälle als solche erkannt, was wiederum eine Sensitivität von 100% ergibt, bei einer Spezifität von 97,9%. [115]

Diese Daten hören sich allesamt sehr viel versprechend an. Aber können diese neuen nicht-invasiven pränataldiagnostischen Methoden die konventionellen Screeningmethoden ersetzen?

Benn et al. stellten basierend auf den Daten der oben genannten drei Veröffentlichungen Berechnungen an, inwiefern sich das Risiko für eine Trisomie 21, ausgehend von den konventionellen Risikofaktoren wie erhöhtes mütterliches Alter, Auffälligkeiten in der Sonografie oder in den biochemischen Parametern etc. ändert, wenn man einen positiven bzw. negativen NIPT miteinbezieht. [116]

Das Ergebnis stellt folgende Tabelle dar:

<i>Risiko, ausgehend von den konventionellen Screeningmethoden</i>	<i>Endgültiges Risiko – NIPT miteinbezogen</i>	
	<i>NIPT positiv</i>	<i>NIPT negativ</i>
1:10	29:1	1:1100
1:100	3:1	1:11.000
1:270	1:1	1:30.000

Tabelle 20: Angepasstes Risiko für eine Trisomie 21, wenn ein NIPT Schwangeren, mit einem durch konventionelle Screeningmethoden erfassten erhöhten Trisomie 21-Risiko, angeboten wird (modifiziert nach Benn et al., 2012)

Hier wird ersichtlich, dass bei einem negativen Testergebnis im NIPT das Risiko für ein betroffenes Kind erheblich sinkt, jedoch nicht auf Null zurückfällt. Auch ist für Frauen mit einem relativ niedrigen Vorab-Risiko die Möglichkeit eines falsch-positiven Testergebnisses weiterhin gegeben.

Man muss sich auch immer wieder die Grenzen der neuen Methoden vor Augen führen, die aktuell noch nicht in der Lage sind, Mosaikkonstellationen, strukturelle Chromosomenaberrationen oder Mikrodeletionssyndrome oder auch zum Beispiel unbalancierte Translokationen zu erkennen.

Angeboten werden sollte der Test für Schwangere, bei denen in der fetalen Ultraschall-Fehlbildungsdiagnostik ein auffälliger Befund erhoben wird und eine invasive Diagnostik nicht gewünscht wird. Daneben stellt er auch für jüngere Frauen, deren a priori-Risiko für eine freie Trisomie niedrig ist, eine trotz der genannten geringen Spezifität eine Alternative zum Ersttrimesterscreening dar.

Ein positives Ergebnis eines NIPT sollte immer durch ein invasives Verfahren gesichert werden.

Die neuen Methoden stellen somit nur eine Ergänzung der etablierten Verfahren dar und können diese zum jetzigen Zeitpunkt auf keinen Fall komplett ersetzen. Es ist allerdings auch denkbar, dass es in Zukunft aufgrund methodischer Weiterentwicklungen möglich sein wird, auch andere Indikationen wie beispielsweise monogene Erkrankungen des Feten mit einer Untersuchung des mütterlichen Blutes

abzuklären. Grundsätzlich wird es auch möglich sein, dass gesamte Genom des ungeborenen Kindes zu sequenzieren. Hierbei ist aber kritisch zu hinterfragen, ob eine solche ungezielte Diagnostik ethisch vertretbar ist. In Deutschland zumindest wäre ein solches Genom-Screening einer nicht einwilligungsfähigen Person durch das Gendiagnostikgesetz (GenDG) untersagt.

9 Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die am Institut für Humangenetik des Klinikums der LMU München in den Jahren 2000 bis 2010 durchgeführten pränataldiagnostischen Untersuchungen retrospektiv aufzuarbeiten. Die eingeschlossenen Patientinnen hatten sich jeweils einer invasiven pränataldiagnostischen Maßnahme in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Universität München sowie einer humangenetischen Beratung am Institut für Humangenetik unterzogen. Ausgewertet wurden das Patientenkollektiv, die angegebenen Indikationen für die pränataldiagnostischen Maßnahmen, die angewandten Methoden sowie die erhobenen zytogenetischen Befunde und deren Outcome – soweit dazu Daten vorliegend waren.

Insgesamt wurden die Daten von 1931 Patientinnen ausgewertet. Der Mittelwert des Patientenalters lag bei 35 Jahren, wobei den Hauptanteil des Kollektivs die 36-40jährigen Patientinnen (n=848) bilden.

Den Hauptanteil bei den Untersuchungsmethoden bildete die Amniozentese mit 1300 durchgeführten Punktionen, gefolgt von der Chorionzottenbiopsie mit 484 durchgeführten Punktionen. Bezüglich des Untersuchungszeitpunktes ergab sich bei der Amniozentese ein Mittelwert von 16,77 SSW, für die Chorionzottenbiopsie einer von 12,64 SSW. In fünf Fällen traten Komplikationen auf, die in vier Fällen zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führten.

Die zur Pränataldiagnostik führenden Indikationen wurden in fünf Gruppen eingeteilt. Dies waren die elterliche Sorge, das erhöhte mütterliche Alter, Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, die gezielte Indikation und sonstige Indikationen. Die führende Indikation stellte das erhöhte mütterliche Alter dar, gefolgt von den biochemischen und sonografischen Schwangerschaftsauffälligkeiten. Auffällig war allerdings, dass die relative Häufigkeit der Indikation „mütterliches Alter“ im beobachteten Zeitraum stetig abnahm und seit 2009 nicht mehr die häufigste Indikation darstellt.

Insgesamt wurde in 167 Fällen eine chromosomale Auffälligkeit diagnostiziert.

Diese diagnostizierten Chromosomenaberrationen wurden in sechs Gruppen eingeteilt. Hierzu gehörten die numerischen autosomalen und gonosomalen Aberrationen, die Polyploidien, Befunde mit Markerchromosomen, Translokationen sowie sonstige strukturelle Aberrationen. Die insgesamt am häufigsten diagnostizierte Chromosomenstörung war die freie Trisomie 21 (39 Fälle), gefolgt von der freien Trisomie 18 (22 Fälle). Bei den gonosomalen Atypien war das Turner-

Syndrom mit 15 Fällen am häufigsten vertreten. Eine Triploidie lag in zehn Fällen vor. Translokationsbefunde wurden in 14 Fällen festgestellt, Markerchromosomen in 15 Fällen. In der Gruppe der sonstigen strukturellen Aberrationen fielen fünf Inversionen, zwei Deletionen sowie ein 5p- Syndrom auf.

Getestet wurde bei entsprechender Indikation auch auf monogenetische Erkrankungen. In 20 Fällen wurden dabei Krankheiten diagnostiziert, die autosomal-rezessiv vererbt werden. Davon war die Cystische Fibrose mit drei Fällen am häufigsten vertreten. Weiter wurden zweimal autosomal-dominante und dreimal X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen festgestellt.

Bezüglich des Schwangerschaftsverlaufes nach positivem pränataldiagnostischem Ergebnis waren die Daten nicht vollständig vorhanden. Entsprechend der vorliegenden Informationen kam es in 82 Fällen (49,1 %) zu einem Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation. In 16 Fällen (9,6%) entschieden sich die Eltern für eine Fortsetzung der Schwangerschaft.

Auch die wissenschaftliche Entwicklung im Bereich der pränataldiagnostischen Methoden wurde berücksichtigt. So konnte im Bereich der FISH-Diagnostik eine Zunahme der Inanspruchnahme durch die Patientinnen verzeichnet werden. Auf die neuen nicht-invasiven pränataldiagnostischen Testverfahren wurde im Rahmen der Diskussion ausführlich eingegangen mit dem Ergebnis, dass diese aktuell nur eine sinnvolle Ergänzung, jedoch bisher keineswegs ein Ersatz für die konventionellen invasiven Methoden sind.

10 Literaturverzeichnis

1. *Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis, Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis 1993*
2. Tjio, J.H., *The chromosome number of man*. Am J Obstet Gynecol, 1978. **130**(6): p. 723 -4.
3. Donald, I., J. Macvicar, and T.G. Brown, *Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound*. Lancet, 1958. **1**(7032): p. 1188-95.
4. Fuchs, F. and P. Riis, *Antenatal sex determination*. Nature, 1956. **177**(4503): p. 330.
5. Steele, M.W. and W.R. Breg, Jr., *Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells*. Lancet, 1966. **1**(7434): p. 383 -5.
6. Valenti, C., E.J. Schutta, and T. Kehaty, *Prenatal diagnosis of Down's syndrome*. Lancet, 1968. **2**(7561): p. 220.
7. Brock, D.J., *Prenatal diagnosis - chemical methods*. Br Med Bull, 1976. **32**(1): p. 16 -20.
8. Chubb, I.W., et al., *Acetylcholinesterase in human amniotic fluid: An index of fetal neural development?* Lancet, 1979. **1**(8118): p. 688 -90.
9. Ward, R.H., et al., *Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **286**(6377): p. 1542 -4.
10. Crandall, B.F., F.W. Hanson, and F. Tennant, *Early amniocentesis and amniotic fluid AFP levels*. Lancet, 1987. **2**(8568): p. 1154.
11. *Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen, Bundesärztekammer, Stand 28.02.2003.*

12. Woopen, C. and A. Rummer, *Pränatale Diagnostik und Schwangerschaftsabbruch: Kooperation zwischen Ärzten, Beratungsstellen und Verbänden*. Deutsches Ärzteblatt 2010. **107**(3): p. A 68 -70.
13. <http://dejure.org/gesetze/StGB/218a.html>.
14. <http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2009/0447-09.pdf>.
15. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_102/4/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_130/D.963/19628 .
16. <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/>.
17. Ferguson-Smith, M.A. and J.R. Yates, *Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses*. Prenat Diagn, 1984. **4 Spec No**: p. 5-44.
18. Snijders, R.J., et al., *Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **13**(3): p. 167 -70.
19. Diedrich, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007, Springer Medizin Verlag Heidelberg
20. Batukan, C., et al., *[Ultrasound indications of fetal chromosome abnormalities in the 2nd trimester]*. Praxis (Bern 1994), 2001. **90**(18): p. 786 -95.
21. Strauss, A., ed. *Ultraschallpraxis Gynäkologie und Geburtshilfe* Vol. 2. Auflage 2008, Springer Verlag
22. Gray, D.L. and J.P. Crane, *Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(5): p. 1282 -6.

23. Bellini, C., et al., *Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review*. Am J Med Genet A, 2009. **149A**(5): p. 844 -51.
24. Abele, H., et al., *Idiopathic Polyhydramnios and Postnatal Abnormalities*. Fetal Diagn Ther, 2012.
25. Bromley, B., et al., *Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome*. Obstet Gynecol, 1995. **86**(6): p. 998 -1001.
26. Bromley, B., et al., *Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy*. J Ultrasound Med, 1998. **17**(2): p. 127 -31.
27. Weissman, A. and A. Drugan, *Sonographic findings of the umbilical cord: implications for the risk of fetal chromosomal anomalies*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(6): p. 536 -41.
28. Lockwood, C., et al., *A sonographic screening method for Down syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**(4 Pt 1): p. 803 -8.
29. Benacerraf, B.R., D. Neuberg, and F.D. Frigoletto, Jr., *Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome*. Obstet Gynecol, 1991. **77**(2): p. 223 -7.
30. Cicero, S., et al., *Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study*. Lancet, 2001. **358**(9294): p. 1665-7.
31. Cicero, S., et al., *Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 109 -14.
32. Carbone, J.F., et al., *Revisiting the risk for aneuploidy in fetuses with isolated pyelectasis*. Prenat Diagn, 2011. **31**(6): p. 566 -70.
33. Gupta, J.K., et al., *Clinical significance of fetal choroid plexus cysts*. Lancet, 1995. **346**(8977): p. 724 -9.

-
34. Nicolaides, K.H., et al., *Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects*. Fetal Diagn Ther, 1990. **5**(1): p. 5-14.
35. Hyett, J., G. Moscoso, and K. Nicolaides, *Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses*. Am J Med Genet, 1997. **69**(2): p. 207 -16.
36. Imataka, G., H. Yamanouchi, and O. Arisaka, *Dandy-Walker syndrome and chromosomal abnormalities*. Congenit Anom (Kyoto), 2007. **47**(4): p. 113-8.
37. Grinberg, I., et al., *Heterozygous deletion of the linked genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy-Walker malformation*. Nat Genet, 2004. **36**(10): p. 1053 - 5.
38. Peebles, D.M., *Holoprosencephaly*. Prenat Diagn, 1998. **18**(5): p. 477 -80.
39. Schmoll, H., Possinger, ed. *Kompendium internistische Onkologie*. Vol. 4. 2006, Springer Verlag.
40. Landgraf, M.N., et al., *The Diagnosis of Fetal Alcohol Syndrome*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(42): p. 703 -710.
41. Stauber M., W.T., ed. *Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe* Vol. 3. 2007, Thieme Verlag
42. Buselmaier W., T.G., ed. *Humangenetik* Vol. 4. 2007, Springer Verlag
43.
http://www.gfhev.de/de/leitlinien/LL_und_Stellungnahmen/2011_06_24_S2_LL_Humangenetik.pdf.
44. Kaffe, S., T.E. Perlis, and L.Y. Hsu, *Amniotic fluid alpha-fetoprotein levels and prenatal diagnosis of autosomal trisomies*. Prenat Diagn, 1988. **8**(3): p. 183 - 7.

-
45. Wang, Z.P., et al., *The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis*. Prenat Diagn, 2009. **29**(10): p. 960 –5.
 46. Reynolds, T., *The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance*. Int J Womens Health, 2010. **2**: p. 83-8.
 47. Nicolaides, K.H., et al., *Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **25**(3): p. 221 –6.
 48. Jackson, L.G., et al., *A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group*. N Engl J Med, 1992. **327**(9): p. 594 –8.
 49. Crandall, B.F., P. Kulch, and K. Tabsh, *Risk assessment of amniocentesis between 11 and 15 weeks: comparison to later amniocentesis controls*. Prenat Diagn, 1994. **14**(10): p. 913 –9.
 50. *ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(6): p. 1459 –67.
 51. Eddleman, K.A., et al., *Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(5): p. 1067 –72.
 52. Cederholm, M., B. Haglund, and O. Axelsson, *Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping*. BJOG, 2003. **110**(4): p. 392 –9.
 53. Enzensberger, C., et al., *Fetal Loss Rate and Associated Risk Factors After Amniocentesis, Chorionic Villus Sampling and Fetal Blood Sampling*. Ultraschall Med, 2012.

-
54. Berry, S.M., et al., *Fetal blood sampling*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(3): p. 170 -80.
 55. Shaffer, L.G. and T.H. Bui, *Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. **145C**(1): p. 87 -98.
 56. Leung, W.C. and T.T. Lao, *Rapid aneuploidy testing, traditional karyotyping, or both?* Lancet, 2005. **366**(9480): p. 97 -8.
 57. Patau, K., et al., *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome*. Lancet, 1960. **1**(7128): p. 790 -3.
 58. Tsukada, K., et al., *Better prognosis in newborns with trisomy 13 who received intensive treatments: a retrospective study of 16 patients*. Cell Biochem Biophys, 2012. **63**(3): p. 191 -8.
 59. Rasmussen, S.A., et al., *Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18*. Pediatrics, 2003. **111**(4 Pt 1): p. 777 -84.
 60. Edwards, J.H., et al., *A new trisomic syndrome*. Lancet, 1960. **1**(7128): p. 787-90.
 61. Crider, K.S., R.S. Olney, and J.D. Cragan, *Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003*. Am J Med Genet A, 2008. **146**(7): p. 820 -6.
 62. Parker, S.E., et al., *Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(12): p. 1008 -16.
 63. Cereda, A. and J.C. Carey, *The trisomy 18 syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**(1): p. 81.
 64. Lejeune, J., R. Turpin, and M. Gautier, *[Mongolism; a chromosomal disease (trisomy)]*. Bull Acad Natl Med, 1959. **143**(11 -12): p. 256 -65.

-
65. Philipp, T., et al., *Effects of triploidy on early human development*. Prenat Diagn, 2004. **24**(4): p. 276 -81.
 66. Sherard, J., et al., *Long survival in a 69,XXY triploid male*. Am J Med Genet, 1986. **25**(2): p. 307 -12.
 67. Klinefelter, H., E. Reifstein, and F. Albright, *Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone*. J Clin Endocrinol 1942(2): p. 615 - 627.
 68. Groth, K.A., et al., *Klinefelter Syndrome--A Clinical Update*. J Clin Endocrinol Metab, 2012.
 69. Urbach, A. and N. Benvenisty, *Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells*. PLoS One, 2009. **4**(1): p. e4175.
 70. Pinsker, J.E., *Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. E994 -1003.
 71. Nielsen, J. and M. Wohler, *Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark*. Hum Genet, 1991. **87**(1): p. 81 -3.
 72. Keymolen, K., et al., *Pregnancy outcome in carriers of Robertsonian translocations*. Am J Med Genet A, 2011. **155A**(10): p. 2381 -5.
 73. Murken, J., *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 2006, Thieme.
 74. Liehr, T., U. Claussen, and H. Starke, *Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans*. Cytogenet Genome Res, 2004. **107**(1 - 2): p. 55 -67.

-
75. Fernandez-Hernandez, L., et al., *[Current indications for invasive prenatal diagnosis. New proposals based on the experience of Instituto Nacional de Perinatología]*. Ginecol Obstet Mex, 2013. **81**(8): p. 454 -60.
 76. Papp, C., et al., *Chorionic villus sampling: a 15-year experience*. Fetal Diagn Ther, 2002. **17**(4): p. 218 -27.
 77. Ammala, P., et al., *Randomized trial comparing first-trimester transcervical chorionic villus sampling and second-trimester amniocentesis*. Prenat Diagn, 1993. **13**(10): p. 919 -27.
 78. Pooh, R.K. and A. Kurjak, *3D/4D sonography moved prenatal diagnosis of fetal anomalies from the second to the first trimester of pregnancy*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(5): p. 433 -55.
 79. Valayatham, V., et al., *Indications for invasive prenatal diagnostic procedures at a dedicated fetal medicine centre: an 8 year audit 2003-2010*. Med J Malaysia, 2013. **68**(4): p. 297 -300.
 80. Munim, S. and H. Ismail, *Pregnancy loss rate following amniocentesis*. J Pak Med Assoc, 2012. **62**(6): p. 545 -7.
 81. Snijders, R.J., et al., *First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **7**(3): p. 216 -26.
 82. Zoppi, M.A., et al., *Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(6): p. 649 -51.
 83. Zoppi, M.A., et al., *Changes in nuchal translucency thickness in normal and abnormal karyotype fetuses*. BJOG, 2003. **110**(6): p. 584 -8.
 84. Saucedo, M.C., et al., *Measurement of nuchal translucency and the prenatal diagnosis of Down syndrome*. Obstet Gynecol, 2009. **114**(4): p. 829 -38.
 85. Tercanli, S., et al., *[Screening for aneuploidy by first trimester nuchal translucency measurement: results from a prospective trial including 1980*

- cases in a single center in Switzerland*]. *Ultraschall Med*, 2002. **23**(1): p. 22 - 6.
86. Nicolaides, K.H., *Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. **191**(1): p. 45 -67.
87. Sohn, C., S. Tercanli, and W. Holzgreve, eds. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe* Vol. 2. 2003, Thieme Verlag
88. Papp, C., et al., *Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases*. *J Ultrasound Med*, 2006. **25**(6): p. 711 -7; quiz 718-20.
89. Tanriverdi, H.A., et al., *Hygroma colli cysticum: prenatal diagnosis and prognosis*. *Am J Perinatol*, 2001. **18**(8): p. 415 -20.
90. Monney, C., G. Pescia, and M.C. Addor, *[Turner syndrome]*. *Schweiz Med Wochenschr*, 2000. **130**(38): p. 1339 -43.
91. Bronshtein, M., E.Z. Zimmer, and S. Blazer, *A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(4): p. 1016 -20.
92. Gaudry, P., et al., *Amniocentesis performed for karyotyping after identified ultrasonographic abnormalities: what to expect?* *Fetal Diagn Ther*, 2012. **31**(1): p. 55 -62.
93. Sherod, C., et al., *Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14-week ultrasound scan*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997. **10**(6): p. 387 -90.
94. Kuhn, P., et al., *Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation*. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. **172**(1 Pt 1): p. 32-5.
95. Moran, C.J., J.B. Tay, and J.J. Morrison, *Ultrasound detection and perinatal outcome of fetal trisomies 21, 18 and 13 in the absence of a routine fetal*

- anomaly scan or biochemical screening*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(5): p. 482 -5.
96. Engelbrechtsen, L., et al., *Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(5): p. 530 -5.
97. Nicolaides, K.H., et al., *Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities*. Lancet, 1992. **340**(8821): p. 704 -7.
98. Shields, L.E., et al., *Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester?* J Ultrasound Med, 1998. **17**(5): p. 327 -31.
99. Saller, D.N., Jr., et al., *The association of single umbilical artery with cytogenetically abnormal pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **163**(3): p. 922-5.
100. Granese, R., C. Coco, and P. Jeanty, *The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women*. Ultrasound Q, 2007. **23**(2): p. 117 -21.
101. Hua, M., et al., *Single umbilical artery and its associated findings*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(5): p. 930 -4.
102. Elsayed, G.M., L. El Assiouty, and E.S. El Sobky, *The importance of rapid aneuploidy screening and prenatal diagnosis in the detection of numerical chromosomal abnormalities*. Springerplus, 2013. **2**: p. 490.
103. Kollmann, M., et al., *Procedure-related complications after genetic amniocentesis and chorionic villus sampling*. Ultraschall Med, 2013. **34**(4): p. 345-8.
104. Caughey, A.B., L.M. Hopkins, and M.E. Norton, *Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(3 Pt 1): p. 612 -6.

-
105. Tabor, A., C.H. Vestergaard, and O. Lidegaard, *Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(1): p. 19 -24.
 106. Mujezinovic, F. and Z. Alfirovic, *Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(3): p. 687 -94.
 107. Lo, Y.M., et al., *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*. Lancet, 1997. **350**(9076): p. 485 -7.
 108. Lo, Y.M., et al., *Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(1): p. 218 -24.
 109. Chiu, R.W., et al., *Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(51): p. 20458 -63.
 110. Fan, H.C., et al., *Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(42): p. 16266 -71.
 111. Lo, Y.M., et al., *Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(4): p. 768 -75.
 112. <http://lifecodexx.com/home.html>.
 113. Palomaki, G.E., et al., *DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study*. Genet Med, 2011. **13**(11): p. 913 -20.
 114. Ehrich, M., et al., *Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(3): p. 205 e1 -11.

-
115. Chiu, R.W., et al., *Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study*. BMJ, 2011. **342**: p. c7401.
116. Benn, P., H. Cuckle, and E. Pergament, *Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **39**(2): p. 127 -30.

11 Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniocentese
AFI	Amniotic-Fluid-Index
AFP	Alpha-Feto-Protein
AV-Kanal	Atrio-Ventrikular-Kanal
Ccff DNA	Cell-free fetal DNA
CVS	Chorionzottenbiopsie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HPE	Holoprosencephalie-Loci
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IUGR	Intrauterine Growth Retardation
MPSS	Massively Parallel Shotgun Sequencing
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next Generation Sequencing
NIHF	Nicht immunologischer Hydrops fetalis
NIPT	Nicht-invasiver Pränataldiagnostiktest
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
QF-PCR	Quantitative Fluoreszenz Polymerasekettenreaktion
SchKG	Schwangerschaftskonfliktgesetz
sSMC	Small supernumerary marker chromosome
SSW	Schwangerschaftswoche
StGb	Strafgesetzbuch
ZNS	Zentralnervensystem

12 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Risiko für eine Trisomie 21 abhängig vom mütterlichen Alter sowie vom Gestationsalter
Tabelle 2	Empirisches Risiko für einen Neuralrohrdefekt in verschiedenen Situationen
Tabelle 3	Risikoscreening für Down-Syndrom (Triple-Test)
Tabelle 4	Anzahl der Patientinnen pro Jahr
Tabelle 5	Altersverteilung insgesamt
Tabelle 6	Altersverteilung pro Jahr
Tabelle 7	Gestationswoche bei Punktion
Tabelle 8	Schwangerschaftsarten
Tabelle 9	Alter zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft
Tabelle 10	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen 2000-2010
Tabelle 11	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen pro Jahr
Tabelle 12	Häufigkeiten und prozentuale Verteilung der Indikationen in den einzelnen Jahren
Tabelle 13	Anzahl der Indikationshäufigkeiten in den Jahren 2000-2005 und 2006-2010
Tabelle 14	Häufigkeiten der Indikationsverteilung in den verschiedenen Altersgruppen
Tabelle 15	Diagnostizierte chromosomale Aberrationen Teil 1
Tabelle 16	Diagnostizierte chromosomale Aberrationen Teil 2
Tabelle 17	Häufigste Erkrankungen basierend auf chromosomalen Aberrationen
Tabelle 18	Diagnostizierte genetische Erkrankungen
Tabelle 19	Durchgeführte FISH-Untersuchungen
Tabelle 20	Angepasstes Risiko für eine Trisomie 21, wenn ein NIPT Schwangeren, mit einem durch konventionelle Screening-Methoden erfassten erhöhten Trisomie 21-Risiko, angeboten wird

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages
Abbildung 2	Ultraschallbild eines Fetus mit erhöhter Nackentransparenz
Abbildung 3	Embryofetales Alkoholsyndrom
Abbildung 4	Erbgang der Translokationstrisomie 21
Abbildung 5	Technische Durchführung einer transabdominellen CVS
Abbildung 6	Technische Durchführung einer Amniozentese
Abbildung 7	Neugeborenes mit Trisomie 13
Abbildung 8	Neugeborenes mit Edwards-Syndrom
Abbildung 9	Neugeborenes mit Down-Syndrom
Abbildung 10	Triploider Fetus in der 20. SSW
Abbildung 11	Patient mit Klinefelter-Syndrom
Abbildung 12	Patient mit Ullrich-Turner-Syndrom
Abbildung 13	Graphische Darstellung der Gestationswoche bei Punktion
Abbildung 14	Graphische Darstellung der Untersuchungsanzahl pro Jahr
Abbildung 15	Graphische Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Indikationsgruppen in den einzelnen Jahren
Abbildung 16	Graphische Darstellung der Indikationshäufigkeiten in den Jahren 2000-2005 und 2006-2010
Abbildung 17	Graphische Darstellung der Indikationsverteilung in den verschiedenen Altersgruppen

13 Anhang

Genaue Auflistung aller Indikationen für die Durchführung einer Pränataldiagnostik:

1) Familiäre Erkrankungen:

	Anzahl
beide Elternteile heterozygote Anlageträger	28
Konduktorenstatus der Mutter	21
ein Elternteil als Translokationsträger	18
ein Elternteil heterozygoter Anlageträger	5
ein Elternteil Träger einer Prämutation für Fragile-X-Syndrom	5
Erkrankter Elternteil: Mutter mit myotoner Dystrophie	1
Mutter mit Neurofibromatose	1
Mutter mit Osteogenesis imperfecta	1
Mutter mit Spina bifida	1
Mutter mit von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	1
Vater mit Achondroplasie	1
Vater mit Polydaktylie und Hufeisenniere	1
Erkrankte Familienmitglieder: Down-Syndrom	49
unklare Behinderung	20
Muskeldystrophie	5
Cystische Fibrose	2
Spina bifida	2
Stoffwechselerkrankungen	2
Adrenogenitales Syndrom	1
Coffin-Lowry-Syndrom	1
Wolf-Hirschhorn-Syndrom	1
Nierenfehlbildungen	1
Trisomie 13	1
Unklare Chromosomenstörung	2
Turner Syndrom	1
Fehlbildungssyndrom	1
Walker-Warburg-Syndrom	1

2) Vorherige Schwangerschaften mit erkranktem Kind

	Anzahl
Kind mit Chromosomenaberration	75
Autosomal rezessive Erbkrankheiten	28
Autosomal dominante Erbkrankheiten	2
Autosomal-kodominante Erbkrankheiten	2
X-chromosomal rezessive Erbkrankheiten	13
X-chromosomal dominante Erbkrankheiten	2
Kindliche Fehlbildungen	22
Sonstiges: unklare Behinderung	8
Morbus Byler	1
Potter-Syndrom IV	1

3) Sonstige Indikationen

	Anzahl
Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft	15
Z.n. In-vitro-Fertilisation	15
Rezidivierende Aborte in der Anamnese	14
Verwandtenehe	9
Z.n. intracytoplasmatischer Spermieninjektion	7
Z.n. Chemotherapie/Radiatio	5
Diagnostik zur Befundbestätigung	4
Maternale Vorerkrankungen : Diabetes mellitus	3
Systemischer Lupus erythematodes	1
Sjögren Syndrom	1
HIV	1
Akute maternale Infektionen: Toxoplasmose	8
Cytomegalie-Virus	3
Röteln	2
Varizellen	1
Amnioninfektionssyndrom	1
Z.n. Minimal invasiver Chirurgie	2
Vorzeitiger Blasensprung	2
Amniozentese zur Interleukin-6 – Bestimmung	2
Erhöhtes väterliches Alter	1
Auffälliges CTG	1
Z.n. Radiojodtherapie	1
Ehemalige Geminianlage	1
Eierstocktumor	1
Fetales Transfusionssyndrom	1

4) Auffällige sonographische Befunde

Softmarker und Alarmsignale

<u>Softmarker</u>		<u>Alarmsignal</u>	
	Anzahl		Anzahl
Erhöhte Nackentransparenz	226	IUGR	40
Singuläre Nabelschnurarterie	25	Polyhydramnion	22
White Spots	14	Oligohydramnion	16
Plexuszysten	13	Ventrikelerweiterung	17
Pyelektasie	11	Hydrops fetalis	15
Hyperechogener Darm	10	Auffälliges Profil	12
Hypoechogener Darm	3	Cystisches Hygrom	8
Megazystis mit Hydronephrose	2	Anhydramnie	5
Nierenzyste	1	Aszites	4
Sandalenfurche	1	Hydrothorax	6
		Microcephalie	5
		Hypoplastisches Nasenbein	4
		Brachyzephalus	3
		Uterus myomatosus	3
		IUFT bei einem Zwilling	4
		V.a. partielle Mole	1
		Kleine Magenblase	1
		Pathologischer Doppler	1
		Auffällige Nieren	1
		Auffälliges Herz	1
		Auffällige Extremitäten	1
		Perikarderguss	1
		Dorsonuchales Ödem	1
		Retrognathie	1

Bei kombinierten Befunden wurden diese jeweils einzeln gezählt.

Hardmarker

<u>Hardmarker</u>	
	Anzahl
Herzvitium	45
Omphalocele	22
Hirnfehlbildung	15
Encephalozele	6
Zystennieren/dysplastische Nieren	10
Spina bifida	4
Megazystis mit Hydronephrose	14
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	7
Klumpfuß	3
Zwerchfellhernie	4
Dünndarmatresie	3
Gastroschisis	3
Fehlbildungssyndrom	5
Fehlendes Nasenbein	1
Fetaler Unterbauchtumor	2
Adaktylie	1
Radiusaplasie	1
Fehlbildung linker Arm	1
Acranius arcadius	1
Blasenmole einer Fruchtanlage bei Geminigravidität	1
Zystische Raumforderung	1
Verkürzung der Röhrenknochen	4
Steißbeinteratom	1
V.a. Prune Belly Syndrom	2

Bei kombinierten Befunden wurden diese jeweils einzeln gezählt.

14 Danksagung

Mein großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. O. Steinlein für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. med. M. Pfob, meiner Betreuerin, möchte ich für die hilfsbereite Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation danken. Sie stand mir jederzeit bei Fragen zur Verfügung und gab mir wertvolle Anregungen und Verbesserungsvorschläge.

Des Weiteren danke ich Herrn Matthias Wallner bei der Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie Herrn Roland Kirsch bei der raschen Hilfe bei auftretenden technischen Problemen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Susanne Schneidermeier, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Wandel der Pränataldiagnostik im letzten Jahrzehnt
- eine statistische Auswertung der durchgeführten pränataldiagnostischen
Untersuchungen der Jahre 2000 bis 2010 am Institut für Humangenetik des
Klinikums der LMU München**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre hiermit des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Burgkirchen, den 07.02.2015